

УДК 616-006.6-07-08:539.1.06

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220–231

Для цитирования: Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзонов Е.Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 220–231.

Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований

Чернов В.И.^{1,2}, Медведева А.А.¹, Синилкин И.Г.¹,
Зельчан Р.В.¹, Брагина О.Д.¹, Чойнзонов Е.Л.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены основные тенденции и перспективы развития ядерной медицины, проблемы и возможные пути их решения. Описаны основные научные направления в разработке радиофармацевтических препаратов (РФП) для диагностики и радионуклидной терапии злокачественных новообразований (РФП, способные аккумулироваться в тканях, окружающих новообразование; РФП, способные накапливаться на мембранах клеток новообразования; РФП, поступающие в клетки новообразования; лимфотропные РФП для визуализации сторожевых лимфатических узлов). Показано, что современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с тераностикой (терапия и диагностика) – использованием РФП, полученных на основе того или иного целевого соединения, меченного разными изотопами, предназначенными для диагностики или терапии. В ядерной медицине такие тандемы используются для индивидуализации и планирования радионуклидной терапии с помощью радиодиагностических исследований. Представлены результаты собственных исследований по разработке туморотропных препаратов и РФП для визуализации сторожевых лимфатических узлов. Продемонстрирована функциональная пригодность разрабатываемых препаратов, обозначены перспективы их внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: ядерная медицина, злокачественные новообразования, радиофармпрепараты, сторожевые лимфатические узлы, тераностика.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают одно из лидирующих мест в статистике смертности и стойкой утраты трудоспособности населения России (в настоящее время на учете в онкологических учреждениях стоит около 2% населения страны). К сожалению, отечественное здравоохранение по уровню ранней диагностики указанных заболеваний и по эффективности их

лечения существенно отстает от стран Запада. В то же время мировой опыт применения методов современной ядерной медицины доказал, что использование радионуклидной диагностики позволяет оптимизировать тактику лечения у 25–40% онкологических пациентов. Радионуклидная терапия с помощью β - или α -излучающих радиофармацевтических препаратов (РФП) хорошо зарекомендовала себя при лечении патологии щитовидной железы, лимфом, опухолей печени, простаты, костных метастазов и др.

✉ Брагина Ольга Дмитриевна, e-mail: rungis@mail.ru.

Высокая эффективность, а в ряде случаев и безальтернативность применения радионуклидов для диагностики и лечения злокачественных опухолей обусловили устойчивое развитие ядерной медицины и превращение ее в неотъемлемую часть онкологии [1–4]. Ежегодно объем мирового производства и использования РФП показывает стабильный рост на 10%. Мировой рынок радионуклидов в 2016 г. составил 9,6 млрд долларов, при этом 80% из них – радиофармпрепараты. Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с тераностикой (терапия и диагностика) – использованием РФП, полученных на основе того или иного целевого соединения, меченного разными изотопами, предназначенными для диагностики или терапии. В ядерной медицине такие тандемы используются для индивидуализации и проведения радионуклидной терапии с помощью радиодиагностических исследований [5, 6].

Среди радиофармпрепаратов, используемых для диагностики и адресной терапии опухолей, различают:

1. Радиофармпрепараты, способные аккумулироваться в клетках, окружающих новообразование:

- в неповрежденных тканях;
- тканях, измененных под влиянием злокачественного образования.

2. Радиофармпрепараты, способные накапливаться на мембранах клеток новообразования:

- по механизму «антиген – антитело»;
- механизму взаимодействия с рецепторами клетки.

3. Радиофармпрепараты, проникающие в клетки новообразования:

- специфические;
- неспецифические.

4. Лимфотропные радиофармпрепараты для визуализации сторожевых лимфатических узлов.

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, СПОСОБНЫЕ АККУМУЛИРОВАТЬСЯ В НЕПОВРЕЖДЕННЫХ ТКАНЯХ, ОКРУЖАЮЩИХ НОВООБРАЗОВАНИЕ

Эта группа объединяет РФП, способные аккумулироваться в тех или иных неповрежденных тканях организма, что позволяет визуализировать новообразование как дефект аккумуляции индикатора. Типичным представителем этой группы РФП является меченный ^{99m}Tc фитатный коллоид, который в норме накапливается в Купферовских клетках. При отсутствии поражения печени

на сцинтиграммах визуализируется равномерное распределение РФП в паренхиме, в то время как в случае гепатоцеллюлярного рака или при наличии ее метастатического поражения появляются дефекты аккумуляции радиоактивного коллоида. Следует отметить, что представленная методика страдает низкой специфичностью, в связи с чем аналогичным образом выглядит любое другое объемное повреждение (например, киста или гемангиома) печени [2, 7].

Такие РФП, как ^{99m}Tc пертехнетат и радиоактивный йод (^{123}I или ^{131}I), также относятся к данной группе. Эти индикаторы много десятилетий успешно применяются с целью выявления злокачественных новообразований щитовидной железы. Указанные РФП накапливаются в нормально функционирующей ткани щитовидной железы, что дает возможность диагностировать ее злокачественное поражение, которое выглядит как область пониженного накопления РФП. Эта методика также не обладает высокой специфичностью, поскольку кисты щитовидной железы схожим образом определяются как дефекты аккумуляции РФП [2, 7]. В связи с низкими показателями чувствительности и специфичности в настоящее время сцинтиграфические исследования с РФП указанной группы для диагностики злокачественных новообразований почти не используются.

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, СПОСОБНЫЕ АККУМУЛИРОВАТЬСЯ В ИЗМЕНЕННЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ОБРАЗОВАНИЯ ТКАНЯХ, ОКРУЖАЮЩИХ ОПУХОЛЬ

Применение РФП указанной группы основано на их сродстве к участкам ткани, измененных под влиянием роста опухоли. В отличие от вышепредставленных РФП, индикаторы этой группы активно используются на этапах диагностики и лечения злокачественных новообразований. К РФП рассматриваемой группы относятся фосфатные комплексы ^{99m}Tc , которые широко применяются для диагностики костных метастазов и первичных опухолей костей. Дело в том, что ткани, окружающие опухоль кости, в ответ на ее рост реагируют усилением пролиферации остеобластов, которые в свою очередь активно накапливают фосфатные комплексы. Таким образом, для первичных и метастатических злокачественных новообразований костей характерно наличие очагов повышенного накопления РФП. Следует

отметить, что остеосцинтиграфия не обладает высокой специфичностью, поскольку индикаторы рассматриваемой группы активно накапливаются при воспалении, травмах и некоторых других заболеваниях [8]. Диагностическая точность скинтиграфической визуализации ЗНО повышается при выполнении метода в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), особенно при ее сочетании с компьютерной томографией.

Феномен активного накопления фосфатных комплексов в остеобластах лег в основу паллиативной терапии костных метастазов методами ядерной медицины. В качестве РФП для этих целей используется оксабифор, меченный самарием-153, гидроксипропан дифосфонат и золедроновая кислота, меченные рением-186 [9, 10]. Помимо β -излучения, которым обусловлено терапевтическое воздействие на зоны повышенной остеобластической активности, указанные радионуклиды испускают γ -кванты (103 и 137 кэВ соответственно). Это излучение может быть успешно зарегистрировано посредством γ -камеры для визуализации распределения терапевтического РФП в организме пациента.

Не менее популярным нуклидом для лечения костных метастазов является стронций-89. Этот биологический аналог кальция накапливается как в интактной костной ткани, так и в очагах с повышенной активностью остеобластов. Следует отметить, что выведение РФП из пораженных метастазами областей происходит значительно медленнее, чем из нормальной ткани. Стронций-89 в отличие от ^{186}Re и ^{153}Sm не испускает γ -квантов, поэтому распределение этого РФП в организме нельзя визуализировать с помощью γ -камеры [11].

Еще одним механизмом, вызывающим повышенную аккумуляцию этой группы РФП в окружающие опухоль ткани, является активация неоангиогенеза в перифокальных зонах под влиянием биологически активных веществ, вырабатываемых злокачественным новообразованием. Этот феномен используется для скинтиграфической визуализации опухоли с использованием эритроцитов, меченных технецием-99m. При этом зоны повышенного кровоснабжения в тканях, окружающих новообразования, выглядят как горячий очаг.

Несмотря на невысокие показатели чувствительности и специфичности для диагностики опухолей, феномен повышенного кровоснабжения новообразований лег в основу радионуклидной терапии метастазов и первичного рака печени.

С этой целью используют введение в печеночную артерию β -излучающих нуклидов (^{131}I , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{32}P), соединенных с липидом, керамическими смолами, стеклянными или резиновыми микроферами.

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, СПОСОБНЫЕ НАКАПЛИВАТЬСЯ НА МЕМБРАНАХ КЛЕТОК НОВООБРАЗОВАНИЯ ПО МЕХАНИЗМУ «АНТИГЕН – АНТИТЕЛО»

Диагностическое использование РФП указанной группы для визуализации опухоли основано на реакции моноклональных антител, меченных γ -излучающими нуклидами с антигенами, расположенными на мембранах злокачественных клеток [5, 12, 13]. Следует отметить, что целые антитела (IgG), с которых начиналась эра радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии, в настоящее время уступают место фрагментам антител fragments of antibody (Fab). Последние обладают рядом преимуществ, связанных с низкой иммуногенностью и высоким сродством к опухолевым клеткам. В то же время из-за быстрого клиренса меченных Fab из крови и их ускоренного, по сравнению обладающими большей молекулярной массой иммуноглобулинами, выведения почками, в опухолях с обедненным кровотоком может наблюдаться меньшее соотношение «опухоль – фон». К недостаткам Fab относятся также трудоемкость и высокая стоимость технологии их получения.

Следует отметить, что в процессе получения РФП на основе меченных радионуклидами антител или их фрагментов отмечается снижение их иммуноспецифичности. С целью предупреждения этих нежелательных явлений был предложен метод претаргетинга, когда комплекс «антитело – нуклид» образуется непосредственно в организме. При этом способе на I этапе внутривенно вводят антитело или их фрагменты, соединенные с хелатором. После накопления полученного комплекса в ЗНО наступает II этап, когда пациенту инъецируют радионуклид, который, соединившись с хелатором, позволяет диагностировать опухоль. Главным преимуществом претаргетинга являются уменьшение неспецифического связывания РФП и достижение высокой контрастности соотношение «опухоль – фон».

Для радионуклидной диагностики и терапии диссеминированного рака предстательной железы перспективными являются радиофармпрепараты на основе малых пептидных молекул, модифицированных мочевиной, которые отли-

чаются наибольшим сродством к простатспецифическому мембранному антигену. На базе этих соединений получены новые РФП для ОФЭКТ (^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In), ПЭТ/КТ (^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu) – исследований и радионуклидной терапии с изотопами ^{131}I , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{90}Y . Отличительной особенностью этих соединений являются благоприятная фармакокинетика, высокое и длительное накопление в опухоли и метастазах, быстрое выведение из организма, что обеспечивает высокие значения коэффициента дифференциального накопления (отношение концентрации радиоизотопа в органе-мишени к концентрации радиоизотопа во всем теле) и качественную визуализацию мелких опухолевых очагов [14].

Большой интерес в качестве мишени представляет поверхностный рецептор Her-2/neu, который относится к семейству трансмембранных тирозинкиназных рецепторов (EGFR) и в норме экспрессируется на поверхности всех эпителиальных клеток организма. При трансформации злокачественных клеток происходит гиперэкспрессия рецептора Her-2, приводящая к неконтролируемой передаче сигнала, что приводит к нарушению процессов клеточного деления, апоптоза и пролиферации. Гиперэкспрессия Her-2/neu выявляется на поверхности опухолевых клеток при раке легкого, яичников, желудка, простаты и пр. Особое место среди ЗНО занимает рак молочной железы, амплификация гена при котором отмечается у 15–20% больных и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, неблагоприятным прогнозом в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Все это позволяет успешно использовать Her-2/neu в качестве мишени не только для диагностики, но также и для проведения таргетной (направленной) терапии у пациентов с гиперэкспрессией данного параметра. В последние годы активно разрабатываются РФП на основе антител для выявления специфических опухолевых мишеней с гиперэкспрессией Her2/neu. Однако вышеуказанные исследования проходят стадию доклинических испытаний, и на сегодняшний день отсутствуют коммерчески доступные радиофармпрепараты для этих целей.

Новый класс нацеливающих молекул неиммуноглобулиновой природы Design Ankyrin Repeat Protein (DARPin) активно используется для соединения с радиоактивными изотопами. Главными преимуществами таких белковых структур являются небольшой размер (14–20 кДа), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экс-

прессией в бактериальных средах [15]. Важными в радиохимическом синтезе являются выбор хелатирующего агента для связывания $^{99\text{m}}\text{Tc}$, а также разработка методики химической модификации рекомбинантных адресных молекул с сохранением их способности связываться со специфическими рецепторами опухолевых клеток. Для получения РФП со стабильной химической структурой возможно использование эффективного хелатирующего агента сукцинимид-1-ил 6-(бис(пиридин-2-илметил)амино)гексаноат (DPAH-NHS ester). В настоящее время в НИИ онкологии ТНИМЦ РАН ведутся доклинические исследования РФП « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPAH-DARPin9_29» [16].

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, СПОСОБНЫЕ НАКАПЛИВАТЬСЯ НА МЕМБРАНАХ КЛЕТОК НОВООБРАЗОВАНИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С РЕЦЕПТОРАМИ КЛЕТКИ

Применение этой группы РФП для визуализации опухолей основано на их свойстве избирательно накапливаться на некоторых рецепторах мембран злокачественных новообразований. В настоящее время в мировой ядерной медицине из РФП этой группы наиболее часто применяются аналоги соматостатина (^{111}In -октреотид и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотид).

Соматостатин – это тетрадекапептид, который секретируется в гипоталамусе и подавляет освобождение таких нейро-эндокринных гормонов, как глюкагон, гормон роста, гастрин и инсулин [6, 17].

Различают пять подтипов рецепторов соматостатина, которые широко представлены в интактных тканях. При воспалительных процессах и в некоторых злокачественных новообразованиях плотность этих рецепторов существенно увеличивается. Большинство нейроэндокринных опухолей, рак легких, перитуморальные вены некоторых новообразований человека характеризуются гиперэкспрессией рецепторов соматостатина, что является основой для их радионуклидной диагностики [6, 17]. Меченные аналоги соматостатина активно используются для визуализации нейроэндокринных новообразований (карциноид, меланома, параганглиома, феохромоцитомы), рака легких, лимфом и опухолей центральной нервной системы.

Так, применение ^{111}In -октреотида позволяет диагностировать нейроэндокринные опухоли с чувствительностью и специфичностью более 80%.

В то же время из-за высокого уровня физиологического захвата указанного РФП печенью и селезенкой для диагностики поражения этих органов ^{111}In -октреотид не используется. Меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ депреотид нашел применение для визуализации злокачественных солитарных новообразований легких. Чувствительность ОФЭКТ/КТ в диагностике рака легкого достигает 97%, специфичность составляет 73% [6, 17]. Сегодня меченные ^{177}Lu или ^{90}Y аналоги соматостатина широко используются для радионуклидной терапии нейроэндокринных новообразований. Многоцентровые исследования доказали ее высокую эффективность и безопасность применения. В настоящее время в нашей стране зарегистрирован единственный препарат для диагностики нейроэндокринных опухолей – октреотид, меченный индием-111, что обуславливает необходимость выполнения исследований по разработке новых отечественных диагностических и терапевтических РФП [6]. Сегодня учеными НИ ТПУ и НИИ онкологии ТНИМЦ РАН ведутся научные исследования по разработке РФП « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДРАН-октреотид» на основе модифицированного хелатирующим агентом октреотида.

В последние годы все больший интерес онкологов направлен на использование пептидов, меченных ^{123}I . Эти РФП обладают способностью селективно накапливаться на мембране клеток опухоли. Так, ^{123}I -вазоактивные кишечные пептиды применяют для диагностики рака поджелудочной железы и новообразований желудочно-кишечного тракта. Несомненной перспективой для диагностики меланом обладает α -меланоцитостимулирующий гормон, меченный йодом-123. Кроме того, для визуализации гепатом нашел применение ^{123}I -инсулин, а для диагностики мелкоклеточного рака легкого – ^{123}I -нейропептиды.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, ПРОНИКАЮЩИЕ В КЛЕТКИ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Радиофармпрепараты этой группы (^{123}I и ^{131}I , ^{123}I -метайод-бензил-гуанидин, ^{131}I -метайод-бензил-гуанидин и $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -ДМСА) включаются в специфический метаболизм клеток опухоли. Уже более 60 лет йод-131 широко используется для диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы и его метастазов. Дело в том, что фолликулярный и сосочковый рак щитовидной железы сохраняет способность захватывать йод для синтеза трийодтиронина и тироксина. В этой ситуации новообразование вы-

глядит как при узловом тиреотоксическом зобе в виде горячего очага, а метастатическое поражение визуализируется как области эктопического накопления йода в тех или иных органах [7, 18]. Физиологическое включение радиоактивного йода в слюнные железы, а также его экскреция в мочевой пузырь и пассаж по кишечнику могут стать источником диагностических ошибок и должны приниматься во внимание в процессе подготовки заключения по сцинтиграфическому исследованию. Учитывая тот факт, что атипичные клетки при низкодифференцированном раке щитовидной железы теряют способность к захвату йода, такие новообразования выглядят на сцинтиграммах как «дефекты накопления» РФП.

Следует отметить, что при выполнении сцинтиграфического исследования йод-123 обладает преимуществом перед йодом-131 – короткий период полураспада и, следовательно, меньшая экспозиционная доза облучения пациента, а также оптимальный для регистрации на γ -камере спектр излучения (159 кэВ).

Меченный радиоактивным йодом метайод-бензил-гуанидин (МИБГ) через норэпинефриновый механизм превращается в катехоламины нервных окончаний. Указанное соединение с высокой эффективностью применяется для радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии нейроэндокринных новообразований (нейробластом, феохромоцитом, медуллярного рака щитовидной железы, карциноида и параганглиом). При этом для радионуклидной диагностики обычно используют ^{123}I -МИБГ, а для радиотерапевтических целей применяют МИБГ, меченный йодом-131 [19].

Еще одним РФП, относящимся к этой группе, является пентавалентный $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -ДМСА. Это соединение накапливается в клетках медуллярного рака щитовидной железы, позволяя с высокой специфичностью визуализировать это новообразование, однако механизм аккумуляции данного РФП в опухоли остается неизвестным [1].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, ПРОНИКАЮЩИЕ В КЛЕТКИ НОВООБРАЗОВАНИЯ

В эту группу РФП относятся большинство радиоактивных туморотропных соединений, используемых для диагностики злокачественных опухолей (^{67}Ga -цитрат, ^{201}Tl , ^{199}Tl , ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ)).

Много десятилетий ^{67}Ga -цитрат успешно используется в онкологии как туморотропный

РФП. В механизме его аккумуляции в злокачественную клетку существенную роль играет комплекс, который ^{67}Ga образует с трансферрином крови после внутривенного введения. Далее ^{67}Ga -трансферрин аккумулируется на рецепторах клеток опухоли и путем инвагинации клеточной мембраны попадает в цитоплазму с последующим образованием стойкой связи с лактоферрином.

Цитрат галлия-67 нашел применение для скинтиграфической визуализации мелкоклеточного рака легких и лимфом. Имеются публикации о возможности применения указанного РФП для диагностики сарком мягких тканей и других новообразований [20]. Следует отметить, что ^{67}Ga -цитрат не применяется для диагностики опухолей брюшной полости из-за своей физиологической аккумуляции в печени и экскреции в желудочно-кишечный тракт. Поскольку ^{67}Ga -цитрат активно накапливается в зонах инфекции и воспаления, специфичность этого метода невысока. В практической онкологии этот РФП обычно используют для оценки влияния химио- или лучевой терапии на верифицированное злокачественное новообразование.

Радионуклиды таллия (^{201}Tl и ^{199}Tl) являются биологическим аналогом калия и проникают через клеточную мембрану с помощью натрий-калиевой АТФ-азы. При этом ^{199}Tl выгодно отличается от широко используемого за рубежом аналога ^{201}Tl более коротким периодом полураспада (7,4 и 72 ч соответственно), и, следовательно, более низкой экспозиционной дозой облучения на обследуемого [21]. Таллий-199 много лет успешно используется для диагностики коронарной недостаточности [22, 23] и оценки результатов лечения ишемической болезни сердца [24]. В последние годы доказана высокая эффективность его применения для визуализации рака молочной железы [25] и злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки [26].

Успешное применение меченого технецием $^{99\text{m}}$ метокси-изобутил-изонитрила ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) доказало эффективность и целесообразность использования этого РФП в онкологической практике. Например, проведенные исследования продемонстрировали положительный вклад применения онкотропных РФП в оценке результатов лечения больных раком гортани и гортаноглотки [27]. Также большое количество работ доказало необходимость использования маммосцинтиграфии как в первичной диагностике, так и на этапах комбинированного лечения у больных раком молочной железы [4, 28].

Неспецифический позитронизлучающий РФП ^{18}F -ФДГ является наиболее популярным для позитронной эмиссионной компьютерной томографии, поскольку дает возможность с высокой чувствительностью диагностировать злокачественные новообразования различных локализаций. Механизм поступления ^{18}F -ФДГ связан белковым переносчиком глюкозы и гексокиназой II – фермента, который реализует замещение гидроксильной группы глюкозы на фосфатный комплекс аденозинтрифосфата. В свою очередь, фосфорилированный метаболит ^{18}F -ФДГ теряет способность к транспорту через мембрану клетки и остается интрацеллюлярно. Поскольку в малигнизированных клетках активность гексокиназы II существенно выше, чем в нормальных, при использовании ^{18}F -ФДГ достигается высокое соотношение «опухоль – фон».

Учитывая широкую доступность скинтиграфического оборудования в нашей стране (более 200 радиодиагностических подразделений, оснащенных γ -камерами), весьма перспективной для практической онкологии является разработка туморотропных РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Одним из таких РФП является « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза» для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний, разработка которого сегодня проводится в НИИ онкологии ТНИМЦ РАН совместно с НИ ТПУ.

Главным преимуществом указанного РФП является возможность визуализации опухоли с использованием обычной γ -камеры, что значительно снижает стоимость диагностики. Радиофармпрепарат представляет собой комплекс производного глюкозы в виде 1-тио-D-глюкоза и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, в котором 1-тио-D-глюкоза выполняет функцию транспорта радиоизотопной метки ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Особенностью фармакокинетики указанного РФП является отсутствие его активной аккумуляции в головном мозге и миокарде. На сегодняшний день разработан лабораторный регламент получения РФП, проведен комплекс исследований по разработке методик анализа его качества и валидации, осуществлены синтез и анализ образцов в соответствии с разработанной методикой. Проведен скрининг качества образцов радиофармпрепарата по характеру его распределения в организме лабораторных животных. Доказано, что « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза» характеризуется высокой онкотропностью, тем самым позволяет отчетливо визуализировать злокачественную опухоль с высоким индексом накопления РФП у экспериментальных животных [29]. Начатые клинические исследования РФП « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза» показали перспективность его

применения при раке молочной железы, лимфомах, опухолях головного мозга.

ЛИМФОТРОПНЫЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – первых узлов, стоящих на пути метастазирования злокачественных новообразований. Указанные узлы, фильтруя лимфу, оттекающую от опухоли, захватывают злокачественные клетки. Считается, что биопсия СЛУ и их морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование позволяют с высокой степенью достоверности определить наличие лимфогенного метастазирования. Если в СЛУ не выявляются метастазы, то и остальные лимфатические узлы интактны, и наоборот, если наблюдается метастатическое поражение СЛУ, то высока вероятность распространения метастазов в другие лимфатические узлы [30]. За рубежом имеется ряд РФП для детекции СЛУ, основным недостатком которых являются низкий (1,5–2% от введенной дозы) уровень накопления в СЛУ и аккумуляция в лимфатических узлах второго и третьего порядков. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют зарегистрированные препараты для визуализации СЛУ, поэтому в НИИ онкологии ТНИМЦ РАН и НИ ТПУ был разработан инновационный РФП на основе γ -оксида алюминия – « ^{99m}Tc -Алотех», а также проведены его доклинические исследования [31–33]. Доклинические испытания « ^{99m}Tc -Алотех» продемонстрировали его эффективность, безопасность и оптимальность фармакокинетических параметров для интраоперационного выявления СЛУ. Через 24 ч после введения в лимфатическом узле аккумулируется около 12% от введенной дозы РФП, что позволяет достоверно производить детекцию СЛУ [31–33]. В настоящее время в НИИ онкологии ТНИМЦ РАН начаты исследования по клиническому использованию « ^{99m}Tc -Алотех» при раке шейки матки и злокачественных новообразованиях молочных желез [34–36].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чернов В.И. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукопи-

си и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Медведева А.А. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Синилкин И.Г. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Зельчан Р.В. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Брагина О.Д. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Чойнзонов Е.Л. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы».

Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в “Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)” Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEF160117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальное руководство по радионуклидной диагностике; под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова: В 2 томах. Т. 1. Томск: STT Publ., 2010: 290. [National guide of radionuclide diagnostics; edit. by Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov. In 2 v. V. 1. Tomsk: STT Publ., 2010: 290 (in Russ.)].
2. Национальное руководство по радионуклидной диагностике; под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. В 2 томах. Т. 2. Томск: STT Publ., 2010: 418. [National guide of radionuclide diagnostics; edit. by Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov. In 2 v. V. 2. Tomsk: STT Publ., 2010: 418 (in Russ.)].
3. Завадовская В.Д., Куражов А.П., Килина О.Ю., Чойнзонов Е.Л., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Богутдинова А.В., Анисеня И.И., Родионова О.В. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процес-

- сов опорно-двигательного аппарата. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2009; 54 (3): 68–76. [Zavadovskaya V.D., Kurazhov A.P., Kilina O.Yu., Choynzonov E.L., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Bogoutdinova A.V., Anisenya I.I., Rodionova O.V. ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy in differential diagnostics inflammatory and neoplastic processes of locomotor system. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost – Medical Radiology and Radiation Safety*. 2009; 54 (3): 68–76 (in Russ.)].
4. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом в планарном и томографическом режимах. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2008; 53 (5): 51–60. [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G. Comparison of ^{99m}Tc-MIBI mammoscintigraphy findings in planar and tomographic images. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost – Medical Radiology and Radiation Safety*. 2008; 53 (5): 51–60 (in Russ.)].
 5. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В. Радионуклидная тераностика злокачественных образований. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 306–313. [Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V. Radionuclide teranostic of malignancies. *Vestnik rentgenologii i radiologii – Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2016; 97 (5): 306–313 (in Russ.)].
 6. Чернов В.И., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Скуридин В.С. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017; 62 (3): 42–49. [Chernov V.I., Bragina O.D., Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Lar'kina M.S., Stasyuk E.S., Nesterov E.A., Skuridin V.S. Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost – Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017; 62 (3): 42–49 (in Russ.)].
 7. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению; под ред. П.О. Румянцева, А.А. Ильина, У.В. Румянцева, В.А. Саенко. М.: 2009: 448. [Thyroid cancer. Modern approaches to diagnosis and treatment; ed. by P.O. Romyantsev, A.A. Il'in, U.V. Romyantseva, V.A. Saenko. M.: 2009: 448 (in Russ.)].
 8. Рыжков А.Д., Ширяев С.В., Оджарова А.А., Аплевич Н.Н., Крылов А.С., Гончаров М.О. Остеосцинтиграфия метастазов в кости с фосфатными соединениями, мечеными ^{99m}Tc. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2007; 52 (4): 62–68. [Ryzhkov A.D., Shiryayev S.V., Odzharova A.A., Aplevich N.N., Krylov A.S., Goncharov M.O. ^{99m}Tc-labelled phosphonate metastases bone scintigraphy. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost – Medical Radiology and Radiation Safety*. 2007; 52 (4): 62–68 (in Russ.)].
 9. Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Карякин О.Б., Бирюков В.А., Медведев В.Н., Смирнова И.А., Воробьева С.Л. Радионуклидная терапия самарием-оксабифором, ¹⁵³Sm при раке молочной и предстательной железы с метастазами в кости. *Сибирский онкологический журнал*. 2006; 3: 8–17. [Tsyb A.F., Krylov V.V., Drozdovskiy B.Ya., Karyakin O.B., Biryukov V.A., Medvedev V.N., Smirnova I.A., Vorob'eva S.L. Radionuclide therapy with samarium-oxabiphore, ¹⁵³Sm for breast and prostate cancer with bone metastases. *Sibirskii onkologicheskii journal – Siberian Journal of Oncology*. 2006; 3: 8–17 (in Russ.)].
 10. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Смолярчук М.Я., Волознев Л.В., Лунев А.С. 188Re-золедроновая кислота – новый отечественный терапевтический радиофармацевтический препарат: первый клинический опыт. *Поволжский онкологический вестник*. 2014; 3: 41–47. [Kochetova T.Yu., Krylov V.V., Smolyarchuk M.Ya., Voloznev L.V., Lunev A.S. 188Re-zoledronic acid – a new domestic therapeutic radiopharmaceutical: the first clinical experience. *Povoljskii onkologicheskii vestnik – Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2014; 3: 41–47 (in Russ.)].
 11. Рыжков А.Д., Габуня Р.И., Ширяев С.В. Лечение болевого синдрома с помощью хлорида стронция-89 у больных раком предстательной железы с метастазами в кости. *Онкоурология*. 2006; 1: 44–47. [Ryzhkov A.D., Gabuniya R.I., Shiryayev S.V. Treatment of pain syndrome with strontium-89 chloride in patients with prostate cancer with bone metastases. *Oncourologiya – Cancer Urology*. 2006; 1: 44–47 (in Russ.)].
 12. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии*. 2016; 62 (1): 24–30. [Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V. Radioimmunotherapy: current state of the problem. *Voprosi onkologii – Oncological Questions*. 2016; 62 (1): 24–30 (in Russ.)].
 13. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15 (2): 101–106. [Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V. Radioimmunotherapy in the treatment of malignancies. *Sibirskii onkologicheskii journal – Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (2): 101–106 (in Russ.)].
 14. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В., Петриев В.М., Эпштейн Н.Б. Новые радиофармацевтические препараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простатспецифического мембранного антигена. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 360–365. [Vlasova O.P., German K.E., Krylov V.V., Petriev V.M., Epshteyn N.B. New radiopharmaceuticals for diagnosis and treatment of metastatic prostate cancer based on inhibitors of prostate-specific membrane

- antigen. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 360–365 (in Russ.).
15. Шилова О.Н., Прошкина Г.М., Лебедево Е.Н., Деев С.М. Интернализация и рециркуляция рецептора HER2 при взаимодействии адресного фототоксического белка DARPIN-MINISOG с клетками аденокарциномы молочной железы человека. *Acta Nature*. 2015; 7 (3): 141–148. [Shilova O.N., Proshkina G.M., Lebedenko E.N., Deev S.M. Internalization and recycling of the HER2 receptor by interaction of the targeted phototoxic protein DARPIN-MINISOG with human adenocarcinoma cells. *Acta Nature*. 2015; 7 (3): 141–148 (in Russ.)].
16. Брагина О.Д., Ларкина М.С., Стасюк Е.С., Чернов В.И., Юсубов М.С., Скуридин В.С., Деев С.М., Зельчан Р.В., Булдаков М.А., Подрезова Е.В., Белоусов М.В. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченых ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 25–33. [Bragina O.D., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Chernov V.I., Yusubov M.S., Skuridin V.S., Deyev S.M., Zelchan R.V., Buldakov M.A., Podrezova E.V., Belousov M.V. Development of highly specific radiochemical compounds based on ^{99m}Tc -labeled recombinant molecules for targeted imaging of cells overexpressing Her-2/neu. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 25–33 (in Russ.)].
17. Ширяев С.В. Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 22: 50–52. [Shiryayev S.V. The possibilities of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*. 2010; 22: 50–52 (in Russ.)].
18. Родичев А., Гарбузов П., Дроздовский Б., Крылов В., Гусева Т., Давыдов Г., Паршин В., Ильин А., Чеботарева И. Двадцатилетний опыт радиоiodтерапии отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009; 20 (2): 19–20. [Rodichev A., Garbuzov P., Drozdovskiy B., Krylov V., Guseva T., Davydov G., Parshin V., Il'in A., Chebotareva I. Twenty-year experience of radioiodine therapy of distant metastases of differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina – Herald of the RCRC. NN Blokhin RAMS*. 2009; 20 (2): 19–20 (in Russ.)].
19. Giammarile F., Chiti A., Lassmann M., Brans B., Flux G. EANM procedure guidelines for ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -mIBG) therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008; 35: 1039–1047.
20. Крылов А.С., Ширяев С.В., Оджарова А.А., Гончаров М.О. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом и ^{67}Ga -цитратом при оценке эффективности лечения сарком мягких тканей у детей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011; 56 (3): 46–53. [Krylov A.S., Shiryayev S.V., Odzharova A.A., Goncharov M.O. Scintigraphy with ^{99m}Tc -technetrit and ^{67}Ga -citrate in evaluating the effectiveness of treatment of soft tissue sarcomas in children. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost – Medical Radiology and Radiation Safety*. 2011; 56 (3): 46–53 (in Russ.)].
21. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г., Глухов Г.Г., Маслова Л.В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{199}Tl -хлоридом в эксперименте. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 1988; 33 (3): 13–16. [Lishmanov Yu.B., Chernov V.I., Krivonogov N.G., Glukhov G.G., Maslova L.V. Perfusion myocardial scintigraphy with ^{199}Tl -chloride in the experiment. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost – Medical Radiology and Radiation Safety*. 1988; 33 (3): 13–16 (in Russ.)].
22. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г., Ефимова И.Ю., Веснина Ж.В., Завадовский К.В., Минин С.М., Сазонова С.И., Скуридин В.С., Панькова А.Н., Саушкин В.В., Ильющенкова Ю.Н., Ефимова Н.Ю. Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25 (4-1): 8–13. [Lishmanov Yu.B., Chernov V.I., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., Vesnina Zh.V., Zavadovskiy K.V., Minin S.M., Sazonova S.I., Skuridin V.S., Pan'kova A.N., Saushkin V.V., Il'yushenkova Yu.N., Efimova N. Yu.. Radionuclide research methods in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Sibirskii medicinskii journal – The Siberian Medical Journal*. 2010; 25 (4-1): 8–13 (in Russ.)].
23. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Врублевский А.В., Чернов В.И., Усов В.Ю. Современные методы диагностики коронарного атеросклероза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2006; 26 (2): 105–117. [Karpov R.S., Pavlyukova E.N., Vrublevskiy A.V., Chernov V.I., Usov V.Yu. Modern methods of diagnosing coronary atherosclerosis. *Sibirskii nauchnii medicinskii journal – Siberian Scientific Medical Journal*. 2006; 26 (2): 105–117 (in Russ.)].
24. Чернов В.И., Гарганеева А.А., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазином больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2001; 41 (8): 14–16. [Chernov V.I., Garganeeva A.A., Vesnina Zh.V., Lishmanov Yu.B. Perfusion scintigraphy of myocardium in the evaluation of the results of course treatment with trimetazidine in patients with coronary heart disease. *Kardiologiya – Cardiology*. 2001; 41 (8): 14–16 (in Russ.)].
25. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Маммосцинтиграфия с ^{199}Tl в диагностике рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2008; 6: 5–10. [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G. Mammoscintigraphy with ^{199}Tl in the diagnosis of breast cancer. *Sibirskii onkolog-*

- icheskie journal – Siberian Journal of Oncology*. 2008; 6: 5–10 (in Russ.).
26. Зельчан Р.В., Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки. *Евразийский онкологический журнал*. 2016; 1 (8): 9–16. [Zel'chan R.V., Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Chizhevskaya S.Yu., Choynzonov E.L. Using single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc -MIBI and ^{199}Tl -chloride in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of chemotherapy for primary and recurrent tumors of the larynx and larynx. *Evrasiiskii onkologicheskii journal – Eurasian Oncology Journal*. 2016; 1 (8): 9–16 (in Russ.).]
 27. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Чижевская С.Ю., Суркова П.В., Чойнзонов Е.Л. Применение гамма-сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011; 56 (2): 38–43. [Chernov V.I., Zel'chan R.V., Titskaya A.A., Sinilkin I.G., Chizhevskaya S.Yu., Surkova P.V., Choynzonov E.L. The use of gamma scintigraphy with ^{99m}Tc -technetrit in the complex diagnosis and evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy of laryngeal and laryngeal cancer. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost – Medical Radiology and Radiation Safety*. 2011; 56 (2): 38–43 (in Russ.).]
 28. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семглазов В.Ф., Крыжевицкий П.И., Зотова О.В., Жукова Л.А., Семглазова Т.Ю. Методические вопросы радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью ^{99m}Tc -технетрила. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (6): 768–772. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorot'ko P.V., Semiglazov V.F., Kryzhevitskiy P.I., Zotova O.V., Zhukova L.A., Semiglazova T.Yu. Methodical issues of radionuclide diagnostics of breast cancer using ^{99m}Tc -technetrit. *Voprosi Oncologii*. 2012; 58 (6): 768–772 (in Russ.).]
 29. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V. В Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium- 99m labeled derivative of glucose. *AIP Conference Proceedings* 2016: С. 020072-1-020072-4.
 30. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семглазов В.Ф., Жукова Л.А., Крживицкий П.И. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2013; 59 (2): 90–94. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorot'ko P.V., Semiglazov V.F., Zhukova L.A., Krzhivitskiy P.I. Methodological issues of biopsy of signaling lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosi Oncologii*. 2013; 59 (2): 90–94 (in Russ.).]
 31. Чернышова А.А., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Ляпунов А.Ю. Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки. *Злокачественные опухоли*. 2015; 2 (13): 64–70. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Lyapunov A.Yu. The choice of the volume of surgical treatment in patients with cervical cancer. *Malignant tumours*. 2015; 2 (13): 64–70 (in Russ.).]
 32. Chernov V., Titskaya A., Sinilkin I., Zelchan R., Varlamova N. Possibility to use the radiopharmaceutical based on the gamma-aluminum oxide labeled with ^{99m}Tc to identify sentinel lymph nodes in the experiment. *Advanced Materials Research*. 2015; 1084: 443–446.
 33. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lyapunov A.Yu., Bragina O.D., Varlamova N.V., Skuridin V.S. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. *AIP Conference Proceedings* 2016: 020012-020012-5.
 34. Синилкин И.Г., Чернов В.И., Коломиец Л.А., Слонимская Е.М., Медведева А.А., Зельчан Р.В., Чернышова А.А., Дорошенко А.В., Ляпунов А.Ю. Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях. *Медицинская визуализация*. 2016; 2: 57–62. [Sinilkin I.G., Chernov V.I., Kolomiets L.A., Slonimskaya E.M., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V., Chernyshova A.L., Doroshenko A.V., Lyapunov A.Yu. The first experience of the clinical application of the new domestic radiopharmaceutical ^{99m}Tc -gamma-alumina for the visualization of sentinel lymph nodes in malignant neoplasms. *Medicinskaya vizualizaciya – Medical Visualization*. 2016; 2: 57–62. (in Russ.).]
 35. Sinilkin I.G., Chernov V.I., Lyapunov A.Y., Medvedeva A.A., Zelchan R.V., Chernyshova A.L., Kolomiets L.A. The use of ^{99m}Tc - Al_2O_3 for detection of sentinel lymph nodes in cervical cancer patients. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 8 “VIII International Scientific Conference “Issues of Physics and Technology in Science, Industry and Medicine”” 2016: 012043.
 36. Doroshenko A., Chernov V., Medvedeva A., Zeltchan R., Slonimskaya E., Varlamova N., Sinilkin I., Skuridin V., Dergilev A. The first experience of using of ^{99m}Tc - Al_2O_3 for detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 8 “VIII International Scientific Conference “Issues of Physics and Technology in Science, Industry and Medicine”” 2016: 012011.

Поступила в редакцию 20.10.2017

Утверждена к печати 06.02.2018

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе и инновационной деятельности ТНИМЦ РАН; зав. отделением радионуклидной диагностики, НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Медведева Анна Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Синилкин Иван Геннадьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Зельчан Роман Владимирович, канд. мед. наук, врач-радиолог, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Брагина Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Чойнзон Евгений Ахамацыренович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Брагина Ольга Дмитриевна, e-mail: rungis@mail.ru.

УДК 616-006.6-07-08:539.1.06

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231

For citation: Chernov V.I., Medvedev A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Choyznzonov E.L. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (1): 220–231.

Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy

Chernov V.I.^{1,2}, Medvedev A.A.¹, Sinilkin I.G.¹, Zelchan R.V.¹, Bragina O.D.¹ Choyznzonov E.L.^{1, 2}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Science (RAS) 5, Kooperativnii Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenina Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The main trends and prospects of development of nuclear medicine, problems and possible ways of their solution are considered in the article. The main scientific directions in the development of radiopharmaceuticals for the diagnosis and radionuclide therapy of malignant tumors (radiopharmaceuticals that can accumulate in tissues surrounding the tumor; radiopharmaceuticals that can accumulate on the membranes of tumor cells, radiopharmaceuticals that can accumulate in tumor cells, radiopharmaceuticals for sentinel lymph nodes detection). It is shown that the current trends in the development of nuclear medicine are closely related to theranostics (therapy + diagnostics) using radiopharmaceuticals obtained on the basis of a target compound labeled with different isotopes intended for diagnosis or therapy. In nuclear medicine, such tandems are used to individualize and plan of radionuclide therapy. The results of our own research on the development of radiopharmaceuticals for tumor imaging and detection of sentinel lymph nodes are presented. The functional utility of radiopharmaceuticals and the prospects of their clinical use are shown.

Key words: nuclear medicine, malignant neoplasms, radiopharmaceuticals, sentinel lymph nodes, theranostics.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

Federal target program “Research and development in priority areas of development of Russia’s scientific and technological complex for 2014–2020” Agreement on

granting a subsidy as of October 23, 2017 No.14.601.21.0015 between the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and Tomsk NRMC on conducting research project titled: "Development of a forecast for the implementation of the priority of scientific and technological development defined in paragraph 20c "personalized medicine, high-

tech health care and health saving technologies, including the rational use of medicines (primarily antibacterial)" Scientific and technological development strategy of the Russian Federation. The unique identifier of the project is RFMEF160117X0015. The state agreement identifier is 0000000007417PE10002.

Received 20.10.2017

Accepted 06.02.2018

Chernov Vladimir I., DM, Professor, Head of the Nuclear Medicine Department, Deputy Director for Scientific Work and Innovative Activities of TNRMC RAS, Cancer Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Medvedeva Anna A. PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Sinilkin Ivan G., Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Zelchan Roman V., PhD, Radiologist, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Bragina Olga D., PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Choynzonov Evgeny L., DM, Professor, Academician of the RAS, Cancer Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Bragina Olga D.**, e-mail: rungis@mail.ru.