

РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ  $^{188}\text{Re}$  В ОНКОЛОГИИК. Липе<sup>1</sup>, Г. Лимурис<sup>2</sup>, В.В. Крылов<sup>3</sup>, Т.Ю. Кочетова<sup>3</sup>

1. Клиника ядерной медицины, Франкфурт-на-Одере, Германия.
2. Национальный и Каподистрианский Университет, Афины, Греция.
3. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск.  
E-mail: tat\_mail@inbox.ru; krylov@mrrc.obninsk.ru.

## Реферат

Радионуклидная терапия (РНТ) с использованием препаратов на основе  $^{188}\text{Re}$  давно привлекает исследователей и практиков всего мира. Исключительная перспективность этого радионуклида связана с его особыми ядерно-физическими свойствами. Короткий период полураспада (17 ч) делает его безопасным для пациентов, персонала и окружающей среды. Высокая максимальная энергия спектра  $\beta$ -излучения (2,11 МэВ) позволяет достичь значительных поглощенных доз в патологических очагах. Большой пробег  $\beta$ -частиц обеспечивает среднюю глубину их проникновения на 3,1 мм (максимально до 10,4 мм), благодаря чему они могут достигать опухолевых клеток, расположенных в нескольких миллиметрах от зоны фиксации радионуклида. Наличие гамма-излучения с энергией 155 кэВ (что близко к энергии гамма-излучения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) позволяет получать изображение распределения  $^{188}\text{Re}$  с помощью гамма-камеры. Период полураспада материнского радионуклида  $^{188}\text{W}$ , равный 69,4 сут, позволяет использовать один и тот же генератор  $^{188}\text{Re}$  несколько месяцев. Возможность размещения на базе профильных учреждений генераторов  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  позволяет приготавливать необходимые радиофармпрепараты непосредственно в клинике по мере надобности.

Препараты на основе  $^{188}\text{Re}$  используются в радионуклидной терапии при метастазах в кости, гепатоцеллюлярной карциноме и метастатическом поражении печени, при опухолях кожи, для лечения келоидных поражений. Создаются новые радиотаргетные агенты с  $^{188}\text{Re}$  на основе ПСМА-лигандов, пептидно-рецепторные соединения, радиоактивные липосомы и другие препараты.

**Ключевые слова:** радионуклидная терапия, тераностика, радиоэмболизация, костные метастазы, рак печени, опухоли кожи, рений-188, генератор  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$

## Введение

В 1925 г. немецкие химики Ида Таке и Уолтер Ноддак открыли химический элемент № 75 и назвали его рением в честь реки Рейн (лат. Rhenus), родины Иды Ноддак. Они позже женились и продолжили работу вместе всю оставшуюся часть своей профессиональной карьеры. Примечательно, что они же многое сделали и для открытия технеция, который наряду с рением были последними двумя недостающими элементами периодической таблицы того времени. Оба эти элемента принадлежат

к группе 7 периодической таблицы и поэтому имеют сходные химические свойства. Это легло в основе современной тераностической идеи использовать для диагностики соединения с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , а для терапии – с  $^{188}\text{Re}$ . На сегодняшний день эти элементы представляют собой идеальную тераностическую радионуклидную пару. В партнерстве этих двух радионуклидов многие видят отражение партнерских отношений двух великих химиков прошлого столетия [1].

Радионуклид  $^{188}\text{Re}$  имеет отличные физические свойства именно как терапевтический

радионуклид. Максимальная энергия его бета-излучения достигает 2,12 МэВ, что обеспечивает среднюю глубину проникновения бета-частиц в мягкие ткани на 3,1 мм (максимально до 10,4 мм). Благодаря таким параметрам излучения они могут достигать опухолевых клеток, расположенных в нескольких миллиметрах от зоны фиксации радионуклида. Период полураспада 17 ч делает его применение безопасным в плане развития миелотоксических осложнений. Гамма-излучение с энергией 159 кэВ (радиационный выход 15 %) позволяет проводить сцинтиграфию костей после введения лечебной активности, что особенно важно для клинικο-дозиметрических исследований. Но, пожалуй, самое важное – это обеспечение необходимой доступности  $^{188}\text{Re}$  при его получении из генератора  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  непосредственно в клинике в зависимости от текущих потребностей. Не менее важен тот факт, что на основе  $^{188}\text{Re}$  может быть получен целый спектр терапевтических препаратов, подобных тем, что синтезируются с диагностической целью на основе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

В онкологии препараты на основе  $^{188}\text{Re}$  применяются при лечении больных с метастазами в кости, при опухолях печени, опухолях кожи. Вне онкологии – для радиосиноэктомии крупных суставов при ревматических заболеваниях, при гемофилической артропатии, а также для лечения келоидных поражений. В кардиологии используется интраваскулярная вазодилатационная терапия с применением специальных контейнеров (баллонов), содержащих  $^{188}\text{Re}$ . Создаются новые радиофармпрепараты с  $^{188}\text{Re}$ : радиотаргетные агенты на основе ПСМА-лигандов, пептидно-рецепторные соединения, радиоактивные липосомы и другие препараты [2].

### Генератор вольфрам-188/рений-188 ( $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ )

Генератор вольфрам-188/рений-188 ( $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ) позволяет получать  $^{188}\text{Re}$  непосредственно в клинике. Рений-188 – дочерний нуклид, образующийся при распаде  $^{188}\text{W}$ , который, в свою очередь, является реакторным продуктом с физическим периодом полураспада ( $T_{1/2}$ ) 69 сут. Это дает возможность использовать генератор для приготовления РФП не менее 6 мес при достаточно высокой исходной активности. Среди производителей генераторов  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  наиболее известны Oak Ridge National Laboratory (ORNL) (Окридж, США), Polatom (Польша), ITM, Мюнхен (Германия), IReFleurus (Бельгия), ФЭИ (Обнинск, Россия). Существуют и стационарные генераторы  $^{188}\text{Re}$ , позволяющие производить продукцию для нужд недалеко расположенных клиник в режиме «ядерной аптеки» (Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины ФМБА России, Москва). Вместе с тем, организационной проблемой широкого использования  $^{188}\text{Re}$  является недостаток коммерчески доступных наборов, сертифицированных по GMP, и производств, соответствующих стандартам GMP, для синтеза РФП на основе  $^{188}\text{Re}$ .

Тем не менее, генераторная система получения терапевтического радионуклида  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  исключительно актуальна для стран с затрудненной логистикой, с проблемами регулярных поставок реакторных изотопов, в государствах с большими территориями. Создание «рениевой платформы» может вывести радионуклидную терапию на качественно новый уровень и совершить те революционные изменения, которые были достигнуты в радионуклидной диагностике при массовом использовании генераторов  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  [3].

## Препараты для лечения больных с метастазами в кости

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

Первые клинические исследования с  $^{188}\text{Re}$ -HEDP были выполнены в 1998 г. Н. Махон et al. [4]. Было изучено биораспределение, получены первые клинико-дозиметрические данные у пациентов с метастазами в кости после внутривенного введения 30 мКи (1110 МБк). Клинические результаты и токсичность оказались похожими на полученные ранее эффекты от  $^{186}\text{Re}$ -HEDP. Однако исследователи отметили ожидаемые преимущества по доступности получения  $^{188}\text{Re}$  из генератора  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ .

Также пионерами клинических исследований  $^{188}\text{Re}$ -HEDP были Н. Palmedo et al. [5], которые в 2000 г. выполнили ряд важных исследований. Введения РФП начинали с активности 2,6 ГБк. При повышении до 4,4 ГБк наблюдались проявления миелотоксичности. При введении активности 3,3 ГБк у одного пациента возникла обратимая тромбоцитопения 2-й степени, а при введении 4,4 ГБк уже у 3 больных наблюдалась тромбоцитопения, причем 3-й и 4-й степени. Поэтому в дальнейших исследованиях применялась стандартная активность 3,3 ГБк [6].

В одном из своих последующих исследований авторы изучали влияние терапии на качество жизни с учетом индекса Карновского. У больных кастрационно-резистентным раком простаты (КРРП) удавалось повысить индекс Карновского с  $74 \pm 7$  % до  $85 \pm 9$  % ( $p = 0,001$ ) через 12 нед после введения 3,3 ГБк  $^{188}\text{Re}$ -HEDP [7]. По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с 10 степенями (0 – отсутствие боли; 10 – максимальная боль) было отмечено снижение боли с  $4,4 \pm 1,8$  до  $2,7 \pm 2,0$ . Максимальный эффект наблюдался между 3-й и 8-й нед после введения препарата [8]. Снижение боли по ВАШ на 2 ступени на протяжении двух следующих друг за

другом недель наблюдалось у 76 % пациентов, причем у 20 % пациентов боль полностью исчезала после терапии. У одного пациента через 12 нед после терапии по данным скинтиграфии была отмечена отчетливая положительная динамика. Подобные эффекты описаны и при других опухолях: при раке легкого, почечно-клеточном раке, ринофарингеальных карциномах, раке мочевого пузыря [8].

При применении  $^{188}\text{Re}$ -HEDP тромбоцитопения является наиболее частым нежелательным явлением. Лейкопения и анемия представляют несколько меньшую клиническую значимость. Исследования с использованием 3,3 ГБк  $^{188}\text{Re}$ -HEDP продемонстрировали умеренно выраженную обратимую тромбоцитопению с уменьшением количества тромбоцитов с  $(286 \pm 75) \times 10^9/\text{л}$  до  $(218 \pm 83) \times 10^9/\text{л}$  с наименьшим значением через 3 нед после введения, значительно раньше, чем после введения  $^{89}\text{Sr}$  с  $T_{1/2} = 50,5$  сут (тромбоцитопения для  $^{89}\text{Sr}$  максимально выражена через 6 нед после введения) [9].

Сравнительное исследование эффективности и безопасности однократных введений  $^{188}\text{Re}$ -HEDP ( $n = 31$ ),  $^{186}\text{Re}$ -HEDP ( $n = 15$ ),  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP ( $n = 15$ ) и  $^{89}\text{Sr}$ -хлорида ( $n = 18$ ) при раке предстательной железы и карциномах молочной железы не выявило достоверных различий. В целом, 15 % пациентов прекратили приём болеутоляющих средств при полном исчезновении болей. Уровень боли на шкале ВАШ снижался от  $3,6 \pm 1,7$  до  $2,2 \pm 1,8$  в течение 12 нед ( $p < 0,01$ ). Для индекса Карновского только при использовании  $^{188}\text{Re}$ -HEDP отмечался достоверный подъем, однако, это может быть обусловлено более высоким числом пациентов в данной группе. Из 61 пациента с КРРПЖ у 14 (23 %) наблюдалось снижение уровня ПСА более 50 % по сравнению с исходным уровнем. В целом, только у 8 пациентов наблюдалась тромбоцитопения 1-й степени, и у 2 пациентов – тромбо-

цитопения 2-й степени (у одного пациента после введения  $^{89}\text{Sr}$ , у другого – после введения  $^{188}\text{Re}$ -HEDP). У всех пациентов уровень тромбоцитов нормализовался через 12 нед и составил в среднем 95 % от исходного значения [10].

Новый терапевтический подход представляет собой повторное введение  $^{188}\text{Re}$ -HEDP. Боннская исследовательская группа сравнивала однократное введение с двукратным введением 3,3 ГБк у 64 пациентов с КРРП. При двукратном применении наблюдалось повышение выживаемости до 12,7 мес по сравнению с 7 мес при однократном введении. Также отмечалось увеличение времени до прогрессирования (7,0 и 2,3 мес соответственно), улучшение состояния (92 % против 60 % пролеченных пациентов), а также снижение уровня ПСА более 50 % (39 % против 7 %) [49].

В дальнейшем исследовании 60 пациентов изучалось действие однократного введения (группа А;  $n = 19$ ), двукратного введения (группа В;  $n = 19$ ), а также трехкратного введения (группа С;  $n = 22$ ). Было показано увеличение выживаемости до 15,7 мес после двукратного введения по сравнению с 7 мес после однократного введения [11].

Комбинация радионуклидной терапии и химиотерапии тоже может повысить выживаемость. Например, при комбинации химиотерапии (доксорубицин, винбластин, кетоконазол) и радионуклидной терапии  $^{89}\text{Sr}$  выживаемость составляла 27,7 мес по сравнению с 16,8 мес при одной только химиотерапии ( $p = 0,0014$ ) [12]. Lam et al. опубликовали первые результаты лечения 15 пациентов с КРРП с применением 37 МБк/кг  $^{188}\text{Re}$ -HEDP в комбинации с двукратным введением капецетабина [13]. Лечение по этой схеме хорошо переносилось пациентами, однако окончательные данные об эффективности терапии пока отсутствуют.

### **$^{188}\text{Re}$ -ОЭДФ (фосфорен)**

Создание российских препаратов на основе  $^{188}\text{Re}$  было начато в 2000-х гг. Первым российским рениевым РФП стал  $^{188}\text{Re}$ -К-гидроксиэтилидендифосфонат ( $^{188}\text{Re}$ -КОЭДФ), аналогичный применяемому за рубежом  $^{188}\text{Re}$ -HEDP. Результаты его доклинических исследований были опубликованы в 2007 г. [14].

В 2012–2013 гг. в МРНЦ были выполнены клинические исследования, которые показали его возможности при лечении больных с метастазами в кости и болевым синдромом. Исследование фармакокинетики показало сходство  $^{188}\text{Re}$ -КОЭДФ (фосфорен) с его тераностическим аналогом – диагностическим препаратом фосфотех ( $^{99\text{mTc}}$ -ОЭДФ) [15].

Были пролечены 14 пациентов с костными метастазами, большинство из которых составляли больные раком молочной ( $n = 6$ ) и предстательной ( $n = 5$ ) железы. Препарат вводили из расчета 44 МБк/кг в диапазоне активностей от 2,6 до 3,3 ГБк. Результаты оказались похожими на эффекты  $^{188}\text{Re}$ -HEDP. Через 3 мес выраженный анальгетический эффект со снижением дозы или отменой анальгетиков был отмечен у 9 из 14 пациентов, у 5 больных был слабый эффект или стабилизация, у одного – усиление боли [15].

### **$^{188}\text{Re}$ -золедроновая кислота (золерен)**

Комплекс  $^{188}\text{Re}$  и золедроновой кислоты (золерен) – уникальная российская разработка. Это первый в мире РФП с двойным радиометаболическим действием. В нем сочетается эффект золедроновой кислоты в терапевтической дозе (4 мг) и воздействие бета-излучения  $^{188}\text{Re}$ , для которого она выступает еще и в роли транспортного носителя. Первое введение этого РФП человеку было выполнено в июле 2013 г. в МРНЦ (Обнинск). Исследования фармакоки-

нетики показали сходство  $^{188}\text{Re}$ -золедроновой кислоты с его диагностической тераностик-парой  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -золедроновой кислотой (резоскан) [16]. Были проведены исследования по подбору оптимальной дозировки. Пациентам (больным раком молочной и предстательной железы с метастазами св кости) вводили препарат из расчета 35 МБк/кг (3 больных), 45 МБк/кг (10 больных), 55 МБк/кг (15 больных). Оптимальной дозировкой признано 45 МБк/кг. Клинические исследования в настоящее время продолжаются. Препарат продемонстрировал очень хорошие перспективы для широкого клинического применения. Потенциально его можно рассматривать как РФП для многократных введений с целью торможения прогрессирования костного метастазирования и увеличения выживаемости [17].

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

Представитель группы нефосфонатных соединений –  $^{188}\text{Re}$ -димеркаптометилсукциновая кислота ( $^{188}\text{Re}$ -DMSA) также был предложен для паллиативной терапии при метастазах в кости. Этот препарат разрабатывался для потенциальной терапии различных опухолей в качестве тераностик-пары к диагностическому препарату  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA, который показал накопление в метастазах опухолей щитовидной железы [18]. В доклинических исследованиях была показана гиперфиксация в скелетных метастазах. Ранее в клинических исследованиях было показано, что возможность визуализации костных метастазов рака молочной железы с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA.

Последующие клинические исследования показали возможности использования  $^{188}\text{Re}$ -DMSA при скелетных метастазах рака предстательной железы [19] и, возможно, других опухолей. Однако из-за высокого накопления в почках  $^{188}\text{Re}$  (V)-DMSA в дальнейшем не был использован в качестве терапевтического сред-

ства в широкой практике. Исследования по этому направлению продолжаются и, возможно, будут найдены пути снижения излишнего накопления препарата в почках.

Современные технологии лечения больных с метастазами в кости основаны на комплексном подходе, поэтому остеотропные препараты, в том числе и на основе  $^{188}\text{Re}$ , используются в сочетании с локальной лучевой терапией, в комбинации с остеомодифицирующими агентами, с гормональными препаратами, а также есть схемы комбинации с химиотерапией [20].

#### **Радиоэмболизация при опухолях печени препаратами на основе $^{188}\text{Re}$**

Метод радиоэмболизации при опухолях печени путем интраартериального введения радиоактивных препаратов основан на существовании артериальной опухолевой гиперваскуляризации. Опухоли больше 2 см в диаметре на более чем 80 % кровоснабжаются из печеночной артерии, а то время как здоровая печеночная паренхима более чем на 80 % кровоснабжается из печеночной вены. Селективное введение радиоактивных компонентов достигается введением РФП под рентгеновским контролем через печеночную артерию, которая эксклюзивно кровоснабжает опухоли печени. Обычно клиническими показаниями для радиоэмболизации являются нерезектабельные опухоли печени – первичные и метастатические. Также разрабатываются схемы неоадьювантной терапии до резекции печени или перед печеночной трансплантацией, а также схемы адьювантной терапии после резекции опухоли [21].

В ряде стран, где гепатоцеллюлярная карцинома является распространенной опухолью, технологии радиоэмболизации при наличии доступных радиофармпрепаратов могут стать наилучшим вариантом для таких пациентов.

Крупное исследование под эгидой МАГАТЭ [22] показало перспективы использования  $^{188}\text{Re}$ -липидола в этом направлении. Липидол является этиодированным растительным маслом, содержащим йод в сочетании с липофильными этиловыми эфирами жирных кислот. Он традиционно используется в качестве рентгеноконтрастного средства. С целью терапии при гепатоцеллюлярном раке был разработан  $^{131}\text{I}$ -липидол для внутриартериального введения в сосуды печени. Однако этот препарат сложен в изготовлении, может быть нестабильным, что приводит к попаданию в кровоток свободного  $^{131}\text{I}$ , а сам радионуклид  $^{131}\text{I}$  испускает высокоэнергетические фотоны, что обуславливает значительные дозы ненужного облучения здоровых тканей больных и профессионального облучения персонала. Поэтому  $^{188}\text{Re}$  был признан в качестве альтернативы  $^{131}\text{I}$  для радиоэмболизации. Он имеет преимущество по стоимости и доступности за счет генераторного получения. Также в сравнении с  $^{131}\text{I}$ -липидолом соединение на основе  $^{188}\text{Re}$  ( $^{188}\text{Re}$ -HDD) обеспечивало меньшую лучевую нагрузку на все тело при более высоком клиническом эффекте. В многоцентровом клиническом исследовании I/II фазы с  $^{188}\text{Re}$ -HDD-липидолом под эгидой МАГАТЭ в восьми странах были показаны три полных ответа и 19 частичных из 185 пациентов [22]. В ряде других исследований также показана возможность достижения полного ответа [23].

Во Франции был разработан другой препарат –  $^{188}\text{Re}$  (III)-SSS-липидол [SSS = (S2CPh) (S3CPh) 2] [24]. В экспериментальных моделях он показал более высокую эффективность, чем  $^{131}\text{I}$ -липидол (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126463>).

Еще один препарат –  $^{188}\text{Re}$ -нитридобис (диэтилтиокарбамат) (DEDC) в качестве альтернативного агента с повышенным выходом радиоактивной метки показал хорошие перспективы

для неоперабельных случаев гепатоцеллюлярной карциномы [24].

Как и в случаях с костными метастазами, изучается возможность комбинированного лечения с использованием сорафениба [25].

В России разработаны собственные препараты для радиоэмболизации при опухолях печени на основе микросфер альбумина с  $^{188}\text{Re}$ . Микросферы имеют правильную сферическую форму, диапазон размеров 20–40 мкм, и они являются биodeградируемыми субстанциями [26]. Рассматриваются и дополнительные области их применения, например, внутриопухолевое введение.

### **Брахитерапия опухолей кожи с использованием $^{188}\text{Re}$**

Брахитерапия с использованием  $^{188}\text{Re}$  является одним из способов лечения базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи. Предпочтение этому методу отдают в случаях, когда хирургическое лечение сложно для выполнения или может привести к значительным эстетическим дефектам, в том числе на лице, ушной раковине, на половых органах, или при множественных фокусах опухоли [27].

В настоящее время разработано несколько способов применения  $^{188}\text{Re}$  для брахитерапии. Одним из них является применение пасты на основе акриловой массы и  $^{188}\text{Re}$ . В процессе аппликации на опухоль накладывают пластиковую пленку, которая защищает участок здоровой кожи и саму опухоль от непосредственного контакта, на эту пленку при помощи специального аппликатора наносится точное количество радиоактивной пасты, эта паста равномерно распределяется по всей поверхности пленки, обеспечивая равномерное облучение поверхности кожи с опухолью. Данная методика показала свою эффективность и хорошую переносимость

в отношении базалиомы кожи и плоскоклеточного рака кожи. Также было показано, что в подавляющем большинстве случаев достаточно одного курса брахитерапии для полного излечения опухоли, а в случае рецидива повторная аппликация эффективна и безопасна [27].

Другим вариантом брахитерапии является применение специальных патчей, которые изготавливаются индивидуально, после предварительного измерения формы и площади поверхности, которую необходимо облучить. В данном случае, паста с  $^{188}\text{Re}$  также полностью изолирована от кожи. Перед наложением такого патча на кожу проводятся дозиметрические исследования, на основании этих данных определяется необходимая продолжительность экспозиции. Данная методика апробирована, в основном, для лечения келоидных рубцов, однако также описаны и случаи успешного использования патчей для лечения базалиомы кожи [28].

К настоящему времени разработаны и зарегистрированы готовые медицинские устройства-аппликаторы (OncoBeta® GmbH, Garching, Германия). В аппликаторе используется специальный крем, который изначально был разработан как ITM Rhenium-SCT™. Исследования показали, что этот подход может быть весьма успешным для лечения опухолей кожи немеланомной природы [29]

## Заключение

Уникальные свойства  $^{188}\text{Re}$  делают его одновременно высокоэффективным и достаточно безопасным средством радионуклидной терапии самых разных заболеваний. Наиболее широко известны его возможности в онкологии при метастазах в кости, гепатоцеллюлярной

карциноме и метастатическом поражении печени, при опухолях кожи. Настоящее время отмечено интенсивным развитием радиотаргетной терапии. ПСМА-лиганды с  $^{188}\text{Re}$  могут оказаться еще более эффективными, чем лиганды, содержащие  $^{177}\text{Lu}$ . Можно надеяться на аналогичный успех и пептидно-рецепторных соединений с  $^{188}\text{Re}$ . Радиоактивные липосомы с  $^{188}\text{Re}$  и другие радиофармпрепараты смогут обеспечить прорыв в радионуклидной терапии [2].

Препараты на основе  $^{188}\text{Re}$  нашли достойное применение и вне онкологии. Большие успехи показаны в радиосиновиэктомии крупных суставов при ревматических заболеваниях и при гемофилической артропатии. В кардиологии используется интраваскулярная вазодилатационная терапия с применением специальных контейнеров (баллонов), содержащих физиологический раствор с  $^{188}\text{Re}$ . В виде паст, гелей и патчей  $^{188}\text{Re}$  используется не только для терапии опухолей кожи немеланомной природы, но и для лечения келоидных поражений [2].

Широкие горизонты тераностики открываются с созданием новых соединений на основе рекомбинантных адресных молекул  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPAH-DARPin9\_29, специфичных и аффинных к рецептору Her-2/neu. Замена в этих молекулах  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на  $^{188}\text{Re}$  может позволить лечить больных, страдающих Her-2/neu положительным раком молочной железы и другими заболеваниями [30].

Очень важными функциональными преимуществами  $^{188}\text{Re}$  являются его генераторное получение непосредственно в клинике по мере надобности, а также наличие идеальной тераностик-пары с диагностическим радионуклидом  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

## Список литературы

1. Baum R.P., Barber T.W. Rhenium-188, the new workhorse of radio nuclide therapy: concepts to clinical use // *Int. J. Nucl. Med. Res.* 2017. Spec. Issue. P. 1–2.
2. Shinto A., Knapp F.F. Important Clinical Applications of Rhenium-188 for radionuclide therapy // *Int. J. Nucl. Med. Res.* 2017. Spec. Issue. P. 16–38.
3. Лиепе К., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия при метастазах в кости препаратами на основе Re-188 // *Вопросы онкологии.* 2016. Т. 62. № 3. С. 401–409.
4. Maxon H.R. 3rd, Schroder L.E., Washburn L.C. et al. Rhenium-188(Sn)HEDP for treatment of osseous metastases // *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39. № 4. P. 659–663.
5. Palmedo H., Gohlke S., Bender H. et al. Dose escalation study with Rhenium-188-hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. № 2. P. 123–130.
6. Palmedo H., Gohlke S., Bender H. et al. Dose escalation study with Rhenium-188-hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. № 2. P. 123–130.
7. Liepe K., Kropp J., Runge R., Kotzerke J. Therapeutic efficiency of Rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases // *Brit. J. Cancer.* 2003. Vol. 89. № 4. P. 625–629.
8. Li S., Liu J., Zhang H. et al. Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases // *Clin. Nucl. Med.* 2001. Vol. 26. № 11. P. 919–922.
9. Liepe K., Franke W.G., Kropp J. et al. Comparison of Rhenium-188, Rhenium-186-HEDP and Strontium-89 in palliation of painful bone metastases // *Nuklearmedizin.* 2000. Vol. 39. № 6. P. 146–151.
10. Liepe K., Kotzerke J. A comparative study of  $^{188}\text{Re}$ -HEDP,  $^{186}\text{Re}$ -HEDP,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP and  $^{89}\text{Sr}$  in the treatment of painful skeletal metastases // *Nucl. Med. Commun.* 2007. Vol. 28. № 8. P. 623–630.
11. Palmedo H., Manka-Waluch A., Albers P. et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: tandomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical Rhenium-188 hydroxyethylisrindiphosphonate // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 15. P. 2869–2875.
12. Zlotta R., Schulman C.C. Can survival be prolonged for patients with hormone-resistant prostate cancer? // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 326–327.
13. Lam M.G.H., Bosma T.B., van Rijk P.P., Zonneberg B.A. Re-188 HEDP combined with capecitabine in hromon-refractory prostate cancer patients with bone metastases: a phase I safety and toxicity study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009. Vol. 36. P. 1425–1433.
14. Петриев В.М., Сморицанова О.А., Скворцов В.Г. Изучение фармакокинетики  $^{188}\text{Re}$ -KNA-гидроксиэтилендифосфоната в организме интактных крыс // *Вопросы биол., мед. и фарм. химии.* 2007. № 2. С. 11–16.
15. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия с  $^{188}\text{Re}$ -гидроксиэтилендифосфонатом в лечении больных с метастазами в кости // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2014. Т. 59. № 6. С. 54–62.
16. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Смолярчук М.Я. и соавт.  $^{188}\text{Re}$ -золедроновая кислота – новый отечественный радиофармацевтический препарат: первый клинический опыт // *Поволжский онкол. вестник.* 2014. № 3. С. 41–47.
17. Kochetova T., Krylov V., Smolyarchuk M. et al.  $^{188}\text{Re}$  zoledronic acid in the palliative treatment of painful bone metastases // *Int. J. Nucl. Med. Res.* 2017. Spec. Issue. P. 92–100.
18. Clarke S.E.M., Lazarus C.R., Wraight P. et al. Pentavalent [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ] DMSA and [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG and [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ] MDP an evaluation of the three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid // *J. Nucl. Med.* 1988. Vol. 29. P. 33–38.
19. Blower P.J., Kettle A.G., O'Doherty M.J.O. et al.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V) DMSA quantitatively predicts  $^{188}\text{Re}$ (V)DMSA distribution in patients with prostate cancer metastatic to bone // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. P. 1405–1409.
20. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости. Новые возможности // *Вопросы онкологии.* 2015. Т. 61. № 1 С. 14–19.
21. Duatt I.A., Pasquali M., Uccelli L. et al. Radiopharmaceuticals for treatment of HCC // *Quar. J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 51. P. 380–386.
22. Padhy A.K., Dondi M.A. Report on the implementation aspects of the IAEA's first doctoral coordinated research project. Management of liver cancer using radionuclide methods with special emphasis on trans-arterial radio-conjugate. Therapy and internal dosimetry // *Semin. Nucl. Med.* 2008. Vol. 38. № 2. P. S5–S12.
23. Kumar A., Bal C., Srivastava D.N., Thulkar S.P. et al. Management of multiple intrahepatic recurrences after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with Rhenium-188-HDD-lipiodol // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 8. № 2. P. 219–223.
24. Lepareur N., Ardisson V., Noiret N., Garin E. Re-SSS/lipiodol: development of a potential treatment for HCC from bench to bedside // *Int. J. Mol. Imaging.* 2012. 9 pages. Article ID 278306.
25. Pracht M., Edeline J., Lepareur N. et al. *In vitro* demonstration of synergy/additivity between  $^{188}\text{Re}$  and sorafenib on hepatoma lines: preliminary results // *Anticancer Res.* 2013. Vol. S33. P. 3871–3877.

26. Петриев В.М. Фармакокинетические свойства и дозиметрические характеристики радиофармпрепаратов на основе сывороточного альбумина человека. – Обнинск. Дисс. докт. биол. наук. 2011.
27. Cipriani C., Frisch B., Scheidhauer R., Desantis M. Personalized high-dose-rate brachytherapy with non-sealed Rhenium-188 in non-melanoma skin cancer // Int. J. Nucl. Med. Res. 2017. Spec. Issue. P. 114–122.
28. Jaya Sh. J., Mittal B.R. Re-188 tailor made skin patch for the treatment of skin cancers and keloid: overview and technical considerations // Int. J. Nucl. Med. Res. 2017. Spec. Issue. P. 107–113.
29. Sedda A.F., Rossi G., Cipriani C. et al. Dermatological high-dose-rate brachytherapy for the treatment of basal and squamous cell carcinoma // Clin. Exp. Dermatol. 2008. Vol. 33. P. 745–749.
30. Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С. и соавт. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченных Tc-99m рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/Neu // Бюлл. сибирской медицины. 2017. Т. 16. С. 25–33.

## NUCLEAR MEDICINE

**Nuclear Therapy with  $^{188}\text{Re}$  Based Radiopharmaceuticals in Oncology****K. Liepe<sup>1</sup>, L. Lymouris<sup>2</sup>, V.V. Krylov<sup>3</sup>, T.Yu. Kochetova<sup>3</sup>**

1. Klinikum Frankfurt (Oder), Department of Nuklearmedizin, Frankfurt, Germany.
2. Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.
3. Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: tat\_mail@inbox.ru; krylov@mrrc.obninsk.ru.

**Abstract**

$^{188}\text{Re}$  is attractive isotope for therapeutic needs, due to its unique combination of nuclear-physical properties. It is safe for patients, personal and environment due to its relatively short half-life – 17 hours, high energy of  $\beta$ -particles (2.11 MeV) provides required absorbed doses in pathological foci.  $\beta$ -particles can reach tumor cells, because its average range in tissues is 3.1 mm, maximum range is 10.4 mm.  $^{188}\text{Re}$  also has its  $\gamma$ -emission of 155 keV which can be registered and used for image acquisition.

Generator produced  $^{188}\text{Re}$  is very fitful for inhouse radiopharmacy: half-life of maternity  $^{188}\text{W}$  is 69.4 days, so  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  generator can be used for several months.  $^{188}\text{Re}$  obtained from the generator is source of different radiopharmaceuticals.

Radiopharmaceuticals based on  $^{188}\text{Re}$  can palliate painful bone metastases, the most common one is  $^{188}\text{Re}$ -HEDP. It is used nearly two decades and demonstrated efficacy in reducing of bone pain and good tolerability. There are some investigations revealed that repeated cycles of therapy may have an advantage in overall survival compared with single injection in cases of castration resistant prostate cancer.

There is analogue of  $^{188}\text{Re}$ -HEDP in Russia which is demonstrated very similar properties to the original one. New bone seeking radiopharmaceutical,  $^{188}\text{Re}$ -zoledronic acid demonstrated preferable pharmacokinetics with relatively low absorbed doses to bone marrow.

$^{188}\text{Re}$ -lipidol can be used for radioembolization in cases of hepatocellular carcinoma or liver metastases. This kind of therapy is useful in developing countries with high incidence of hepatocellular carcinoma.

Patches or cream with  $^{188}\text{Re}$  is used for brachytherapy of skin cancer or keloids. This kind of non-traumatic procedure is an effective alternative to surgical intervention in sites like ear, nose or genitals.

There are investigations in field of radioligand and peptide receptor therapy with  $^{188}\text{Re}$  based radiopharmaceuticals, for example,  $^{188}\text{Re}$ -PSMA.

**Key words:** radionuclide therapy, theranostics, radioembolization, bone metastases, liver cancer, skin cancer,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  generator