

ИННОВАЦИОННЫЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В.И. Чернов^{1,2}, А.А. Медведева¹, Р.В. Зельчан^{1,2}, О.Д. Брагина^{1,2}, А.Н. Рыбина¹, В.С. Скуридин²

¹ НИИ онкологии Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН; Россия, 634050, Томск, пер. Кооперативный, 5;

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; Россия, 634050, Томск, проспект Ленина, 30

Контакты: Чернов Владимир Иванович, chernov@tnimc.ru

Реферат

Представлено обобщение опыта научного коллектива Томского НИИ онкологии по разработке радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для ядерной медицины. Первой такой разработкой стал уникальный для мировой ядерной медицины РФЛП на основе таллия-199, который успешно используется для диагностики рака молочной железы и его лимфогенного метастазирования, а также для визуализации злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки, их рецидивов и дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. Большое практическое значение для ядерной медицины имеет организация безотходного производства сорбционных генераторов технеция-99m (^{99m}Tc) и экстракционных стационарных генераторов на исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т ТПУ, а также создание полностью автоматизированного экстракционного модуля для получения ^{99m}Tc в условиях медицинских лабораторий. Разработка нанокolloидного РФЛП ^{99m}Tc-Алотех для селективной визуализации сторожевых лимфатических узлов также имеет несомненное значение для клинической онкологии. Главным достоинством еще одного инновационного РФЛП ^{99m}Tc-глюкосцинт на основе производной глюкозы 1-тио-D-глюкоза является то, что метаболическая визуализация опухоли с его использованием может быть произведена с помощью обычной гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностической процедуры. Настоящие и перспективные разработки научных коллективов Томского НИИМЦ и Томского политехнического университета тесно связаны с тераностикой — использованием РФЛП, полученных на основе того или иного целевого соединения, меченного разными изотопами, предназначенными для диагностики или терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ядерная медицина, радиофармпрепараты, технеций-99m, тераностика

Для цитирования: Чернов В.И., Медведева А.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Скуридин В.С. Инновационные радиофармпрепараты для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):26-38.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-26-38

Методы ядерной медицины нашли широкое применение в диагностике и лечении злокачественных новообразований. Ежегодно в мире выполняется около 40 млн диагностических исследований и терапевтических вмешательств с использованием радиофармпрепаратов (РФЛП), при этом ежегодно отмечается рост 5 % количества этих процедур. Мировой рынок радионуклидов в 2016 г. достиг 9,6 млрд \$, при этом 80 % из них составили радиофарм-

препараты. К 2021 г. ожидается рост этого рынка до 17 млрд \$. Около половины всех процедур ядерной медицины выполняются в Северной Америке, на Европу приходится примерно 20 %. Высокая эффективность методов ядерной медицины в диагностике и лечении злокачественных новообразований обусловили её устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической онкологии в развитых странах [1].

Активному внедрению методов ядерной медицины в практику отечественного здравоохранения препятствует устаревшая материальная база, недостаточный объем и скудная номенклатура диагностических и особенно терапевтических РФЛП, выпускаемых в России. Создание РФЛП требует комплексного подхода — коллаборации с участием нескольких научных и производственных организаций, имеющих оборудование, кадровый состав и опыт работы в области ядерной физики, радиохимии, органической химии, биотехнологии, токсикологии, фармации, экспериментальной и клинической ядерной медицины. Коллаборация Томского НИМЦ и Томского политехнического университета с другими учреждениями РАН, отечественными и зарубежными ВУЗами и малыми предприятиями является примером такого успешного взаимодействия, благодаря которому сложилась стройная цепочка, позволяющая проходить стадии от идеи до организации производства и клинического применения РФЛП [2].

Первой такой разработкой стал уникальный для мировой ядерной медицины препарат на основе таллия-199 «Таллия хлорид, ^{199}Tl ». Указанный РФЛП выгодно отличается от широко используемого за рубежом аналога таллия-201 более коротким периодом полураспада (7,4 и 72,9 ч, соответственно), и, следовательно, более низкой лучевой нагрузкой на обследуемо-

го. Являясь близким аналогом K^+ , Tl^+ проникает в опухолевую клетку с помощью Na-K-ATP азы. Технология была создана на среднеэнергетическом циклотроне Р-7М ТПУ, где общая продолжительность получения препарата не превышает 40 мин против 2 сут, требуемых для производства РФЛП таллия-201.

Разработанный для визуализации коронарной недостаточности таллий-199 [3, 4] много лет успешно используется для диагностики рака молочной железы и его лимфогенного метастазирования [5] (рис. 1). Кроме того, метод хорошо зарекомендовал себя при визуализации злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки, их рецидивов [6] (рис. 2) и дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата [7].

В настоящее время мировая ядерная медицина стала испытывать дефицит в препаратах $^{99\text{m}}\text{Tc}$. С использованием этого нуклида выполняется 80 % всех процедур ядерной медицины и 85 % радионуклидных диагностических исследований. Это обусловлено изношенностью реакторной базы по производству материнского ^{99}Mo по урановой технологии, где образуется огромное количество радиоактивных отходов (рис. 3А). Дефицит $^{99\text{m}}\text{Tc}$ может привести к острейшему кризису в ядерной медицине в связи с закрытием ряда таких реакторов [8].

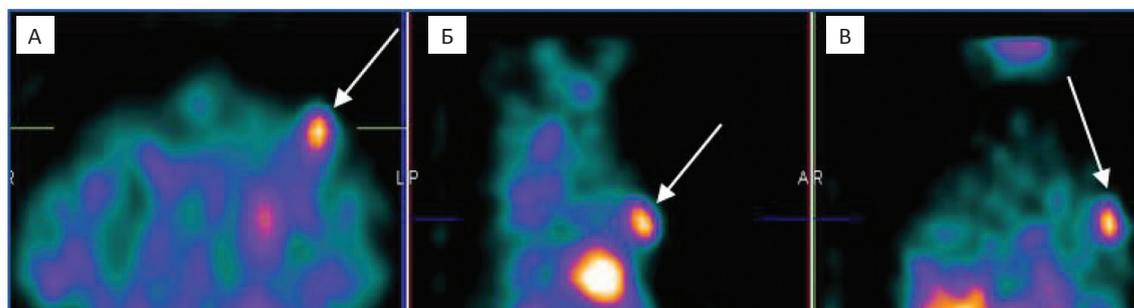


Рис. 1. ОФЭКТ пациентки с опухолью левой молочной железы после введения ^{199}Tl : высокий уровень накопления индикатора в центральных отделах левой молочной железы (стрелки)

Fig. 1. SPECT of a patient with the left breast cancer after ^{199}Tl injection: high level of ^{199}Tl accumulation in the central parts of the left breast (arrows)

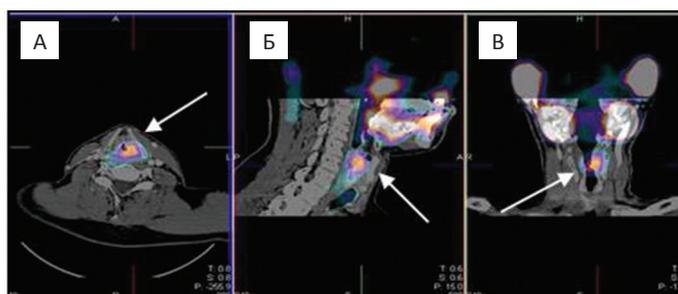


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ (программное совмещение) пациента с рецидивом рака гортани после введения ^{199}Tl : высокий уровень накопления индикатора в проекции левой голосовой связки (стрелки)

Fig. 2. SPECT/CT (software fusion) of a patient with recurrent laryngeal cancer after ^{199}Tl injection: high ^{199}Tl accumulation in the projection of the left vocal cord (arrows)

Поэтому организация безотходных производств сорбционных и экстракционных генераторов технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на имеющихся в России и за рубежом ядерных реакторах, аналогичных созданным на исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т ТПУ, имеет большое практическое значение для ядерной медицины (рис. 3Б). Еще одним вариантом выхода из молибденового кризиса является создание полностью автоматизированных модулей для получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$, работающих по безотходной технологии (рис. 3В) и предназначенных для эксплуатации в условиях медицинских лабораторий

без дополнительной биологической защиты. При этом количество радионуклидных примесей в производимом препарате «Натрия пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ экстракционный» снижается на порядок по сравнению с препаратом из сорбционных генераторов, и, соответственно, повышается качество радиоактивной метки. Кроме того, расчетная себестоимость $^{99\text{m}}\text{Tc}$, полученного из автоматизированного модуля, будет в 4–5 раз ниже по сравнению с генераторным нуклидом за счет использования облученного природного молибдена.



Рис. 3. Схемы получения технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$: А — классическая урановая технология; Б — безотходное производства сорбционных генераторов технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т ТПУ; В — автоматизированный модуль получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Fig. 3. Schemes for obtaining: А — classical uranium technology; Б — waste-free production of technetium- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sorption generators at the IRT-T TPU research nuclear reactor; В — automated module for obtaining $^{99\text{m}}\text{Tc}$

В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) — первых узлов, стоящих на пути метастазирования злокачественных новообразований. Интраоперационное выявление СЛУ с их срочным морфологическим исследованием позволяет персонализировать объем хирургического вмешательства при раннем раке молочной железы, меланоме, опухолях гортани и гортаноглотки, новообразованиях шейки матки и эндометрия. Основным способом визуализации СЛУ является интраоперационная радиометрия с помощью гамма-зондов после паратуморального введения нанокolloидных меченных соединений [9].

Используемые для выявления СЛУ за рубежом нанокolloидные препараты обладают рядом недостатков [10]:

- Низкий уровень аккумуляции в СЛУ 1–2 %;
- Накопление в лимфатических узлах 2-го и 3-го порядков;
- Отсутствие официальной регистрации в России.

Поэтому в настоящее время идет непрерывный поиск более специфичных РФЛП для достоверной визуализации СЛУ. В нашем учреждении в рамках гранта ФЦП

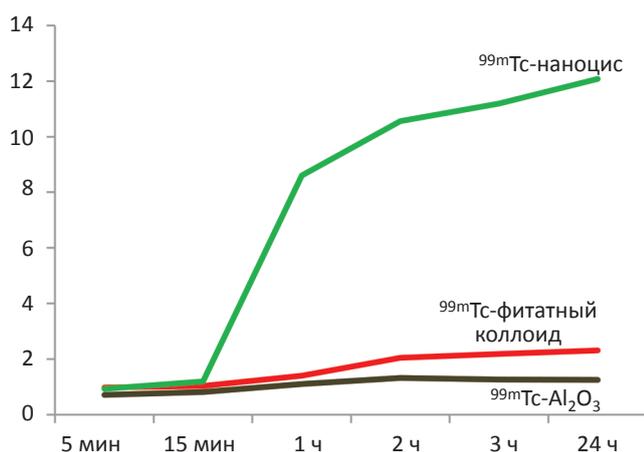


Рис. 4. Динамика аккумуляции радиоактивных нанокolloидов в сторожевых лимфатических узлах крысы

Fig. 4. Dynamics of radioactive nanocolloids accumulation in the sentinel lymph nodes of the rat

«Фарма 2020» для этих целей был разработан, а также проведены доклинические исследования оригинального РФЛП ^{99m}Tc -алотех на основе наноразмерного порошка гамма-оксида алюминия. Данный радиофармпрепарат является нанокolloидным с диаметром частиц 7–10 нм. Чтобы придать лимфотропность этому соединению, наночастицы покрывают органической оболочкой. В сторожевом узле РФЛП теряет эту оболочку, а вместе с ней и способность миграции по лимфатическим путям.

Проведенные доклинические испытания ^{99m}Tc -алотех продемонстрировали его эффективность, безопасность и оптимальность фармакокинетических параметров для интраоперационного выявления СЛУ. Исследование фармакокинетики препарата ^{99m}Tc -алотех показало, что через 24 ч после введения в лимфатическом узле аккумулируется около 12 % от активности введенного РФЛП, что позволяет достоверно производить детекцию СЛУ (рис. 4) [11].

В настоящее время в Томском НИИ онкологии начаты исследования по использованию ^{99m}Tc -алотеха в клинической практике. Первым этапом выполняется паратуморальное введение РФЛП, затем визуализация СЛУ на гамма-камере. Такая предварительная визуализация облегчает интраоперационный поиск СЛУ. Во время операции осуществляется забор СЛУ через небольшой разрез, и после экстренного морфологического исследования принимается решение об объеме операции. Клинические исследования применения ^{99m}Tc -алотеха показали высокую диагностическую эффективность разработанного нами РФЛП при раке молочной железы, гортани, шейки матки и опухолях эндометрия (рис. 5) [12–15].

Рекомендованное ВОЗ количество сканеров ПЭТ — 2 сканера на 1 млн человек. В Российской Федерации этот показатель составляет около 0,2 сканера на млн человек, что значительно ниже, чем в развитых странах. Учитывая широкую доступ-

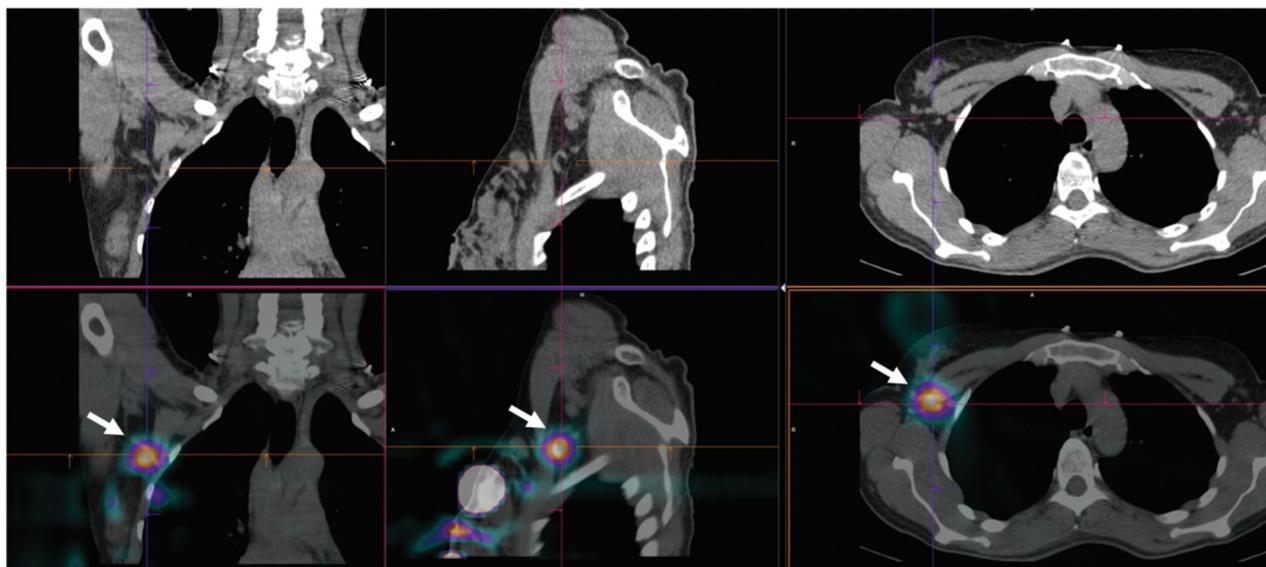


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ пациентки с опухолью правой молочной железы после введения ^{99m}Tc -алотеха: высокий уровень накопления индикатора в сторожевом лимфатическом узле, расположенном в аксиллярной области (стрелки)

Fig. 5. SPECT/CT of a patient with right breast cancer after ^{99m}Tc -alotech injection: high level of ^{99m}Tc -alotech accumulation in the sentinel lymph node located in the axillary region (arrows)

ность сцинтиграфического оборудования в нашей стране (более 200 радиодиагностических подразделений, оснащенных гамма-камерами), весьма перспективными для практической онкологии является разработка туморотропных РФЛП на основе доступного генераторного ^{99m}Tc . Одним из таких РФЛП является ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний, разработка которого проводится в настоящее время в Томском НИИ онкологии совместно с Томским политехническим университетом в рамках ФЦП «Фарма-2020». Главным достоинством РФЛП на основе производных глюкозы, меченных ^{99m}Tc , является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностической процедуры.

Как и широко применяемая для проведения ПЭТ 2-дезоксидезокси-2-фторглюкоза (^{18}F -ФДГ), содержащая позитронно-излучающий радионуклид ^{18}F , созданный нами препарат ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза поступает в клетку с помощью белка-переносчи-

ка глюкозы 1 типа (GLUT-1), но не подвергается фосфорилированию (рис. 6) [16, 17]. Диагностическим преимуществом ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы является отсутствие физиологического накопления в головном мозге (рис. 7) [18]. В связи с этим, в отличие от ^{18}F -ФДГ, ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза может быть использована для визуализации злокачественных опухолей головного мозга и их рецидивов (рис. 8) [18].

Первые клинические исследования свидетельствуют о том, что ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза займет достойное место в диагностике и стадировании лимфом (рис. 9) [19, 20] и рака гортани.

Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с терапией+диагностикой (терапия+диагностика), то есть с использованием РФЛП, полученных на основе одного того и того же целевого соединения, но меченного разными радиоизотопами, предназначенными для диагностики или терапии. В ядерной медицине такие тандемы используются для индивидуализации и планирования радионуклидной

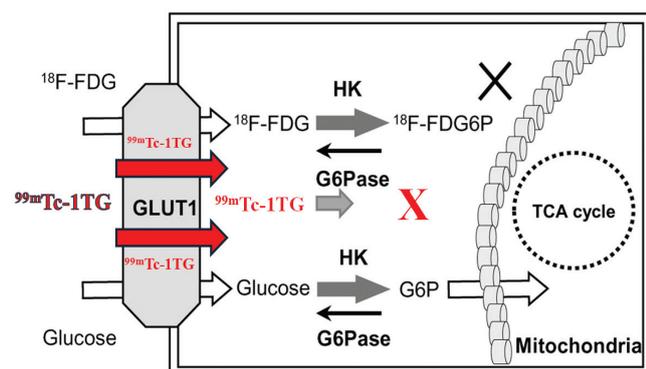


Рис. 6. Механизм накопления препарата ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкоза в клетке опухоли
Fig. 6. Mechanism of ^{99m}Tc -1-Thio-D-glucose accumulation in the tumor cell

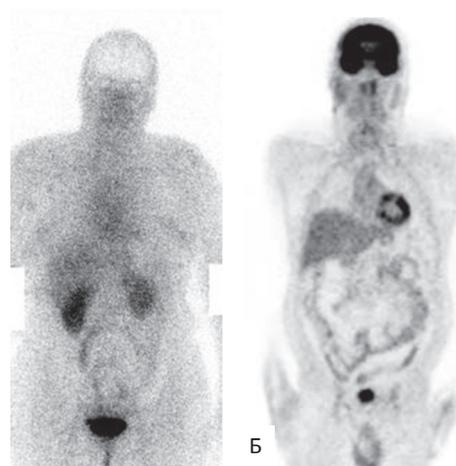


Рис. 7. Физиологическое распределение ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы (А) и ^{18}F -ФДГ (Б)
Fig. 7. Physiological distribution of ^{99m}Tc -1-Thio-D-glucose (A) and ^{18}F -FDG (B)

терапии с помощью радиодиагностических исследований [21–23].

В табл. 1 представлены основные пары радионуклидов, используемые в тераностике. При этом диагностические нуклиды — это короткоживущие гамма- или позитронно-излучающие нуклиды, а терапевтические — чаще всего долгоживущие альфа- или бета-излучатели.

Большой интерес в качестве мишени представляет рецептор Her-2/neu, который относится к семейству трансмем-

бранных тирозинкиназных рецепторов (EGFR). Гипреэкспрессия рецептора Her-2/neu отмечается у 15–20% больных раком молочной железы 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.

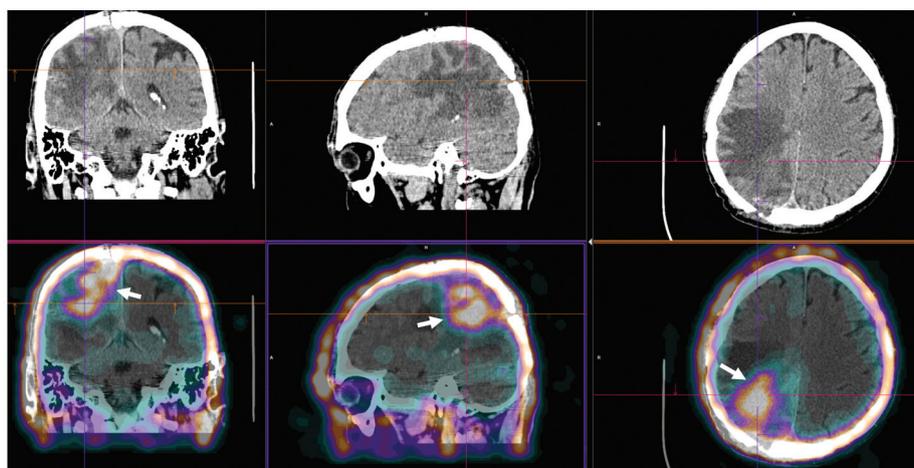


Рис. 8. ОФЭКТ/КТ пациента с рецидивом глиобластомы после введения ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы: высокий уровень накопления индикатора в правой теменной области (стрелки)
Fig. 8. SPECT/CT of a patient with recurrent glioblastoma after ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose injection: high ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose accumulation in the right parietal region (arrows)

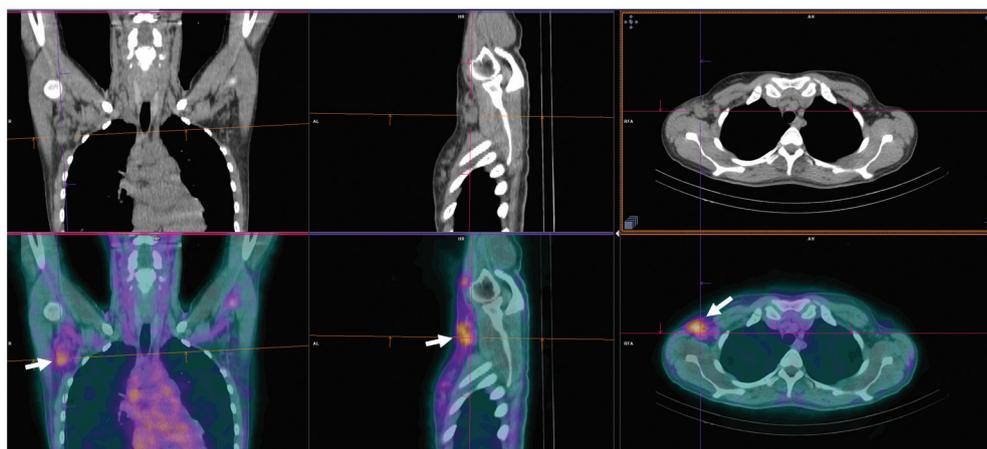


Рис. 9. ОФЭКТ/КТ пациента с лимфомой Ходжкина после введения ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы: высокий уровень накопления индикатора в правой аксиллярной области (стрелки)

Fig. 9. SPECT/CT of a Hodgkin's lymphoma patient after injection of ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose: high ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose uptake in the right axillary region (arrows)

В последние годы активно разрабатываются РФЛП на основе антител для выявления специфических опухолевых мишеней с гиперэкспрессией Her2/neu. Исследования в

этом направлении мы выполняем также в рамках ФЦП «Фарма-2020».

В качестве нацеливающих молекул был выбран синтезированный в ИБХ РАН бе-

Таблица 1

Основные радионуклиды, используемые для тераностики

Main radionuclides used for theranostics

Радионуклид	Период полураспада	Распад	Применение
Углерод-11	20,4 мин	β^+	ПЭТ
Азот-13	10 мин	β^+	ПЭТ
Кислород-15	122 с	β^+	ПЭТ
Фтор-18	110 мин	β^+ ,	ПЭТ
Медь-64	12,7 ч	β^+ , β^-	ПЭТ
Галлий-68	68 м	β^+	ПЭТ
Иттрий-90	64,6 ч	β^-	Терапия
Технеций-99m	6,0 ч	γ	ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Индий-111	2,8 сут	γ	ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Йод-123	13,2 ч	γ	ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Йод-124	4,2 сут	β^+	ПЭТ
Йод-131	8,0 сут	β^- , γ	Терапия, ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Лютеций-177	6,7 сут	β^- , γ	Терапия, ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Рений-188	0,704 сут	β^- , γ	Терапия
Радий-223	11,4 сут	α	Терапия
Актиний-225	10 сут	α	Терапия
Торий-227	18,7 сут	α	Терапия
Астат-211	17,2 ч	α	Терапия

лок DARPIn (Design Ankyrin Repeat Protein). Главными преимуществами таких белковых структур являются небольшой размер (14–20 кДа), стабильность, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах [21, 25].

В настоящее время нами разработан способ получения химически стабильного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -DARPIn9_29 с высоким радиохимическим выходом и чистотой, разработаны методы его контроля качества. В эксперименте доказано, что связывание радиофармпрепарата « ^{99m}Tc -DARPIn9_29» специфичное и пропорционально экспрессии Her-2/neu (рис. 10) [25, 24].

Впервые в мировой практике проведена ОФЭКТ-визуализация рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER2/neu) у пациенток с раком молочной железы. Показано, что предложенный способ обладает преимуществом перед другими методами лучевой диагностики при стадировании опухолевого процесса и имеет потенциал применения для персонализации таргетной терапии (рис. 11, 12) [28].

В настоящее время меченые аналоги соматостатина широко используются как для радионуклидной диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО), так и для терапии указанных новообразований. Многоцентровые исследования в отношении радионуклидной терапии НЭО продемонстрировали высокие показатели ее эффективности и доказали безопасность ее применения. На сегодня учеными Томского политехнического университета и Томского НИМЦ в рамках гранта ФЦП «Фарма-2020» ведутся научные исследования по созданию РФЛП ^{99m}Tc -октреотид на основе модифицированного хелатирующим агентом октреотида. На сегодняшний день разработан способ получения радиофармпрепарата ^{99m}Tc -октреотид и предложены методы его контроля качества. Доказано, что связывание радиофармпрепарата

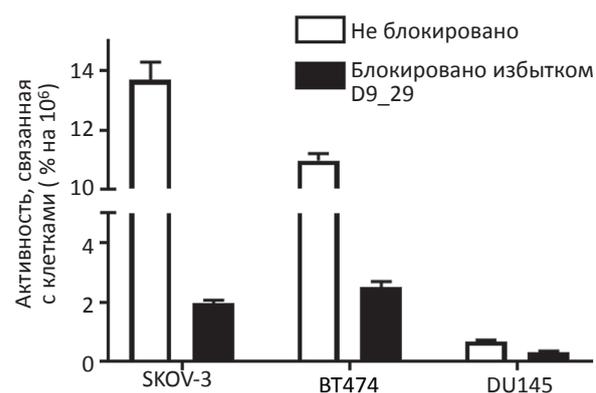


Рис. 10. Специфичность связывания препарата ^{99m}Tc -DARPIn9_29 с клеточными линиями с высокой (SKOV-3, BT474) и низкой (DU145) экспрессией Her2/neu по данным *in vitro* исследований. Результаты представлены в виде среднего значения трех образцов \pm стандартное отклонение

Fig. 10. The specificity of ^{99m}Tc -DARPIn9_29 binding to cell lines with high (SKOV-3, BT474) and low (DU145) expression of Her2/neu according to *in vitro* studies. Results are presented as the mean of three samples \pm standard deviation

^{99m}Tc -октреотид специфично и пропорционально экспрессии рецепторов соматостатина [29, 30].

В последние годы огромный интерес в мире уделяется созданию диагностических и терапевтических РФЛП, тропных к простат-специфическому мембранному антигену (ПСА), гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности опухолевых клеток при различных стадиях рака предстательной железы. Основным механизмом действия таких РФЛП является высокоспецифичное взаимодействие нацеливающей малой синтетической молекулы с экстрацеллюлярным доменом ПСА на плазматической мембране клеток рака предстательной железы, что позволяет оценить распространенность злокачественного процесса (состояние первичного опухолевого узла, регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов и тканей) и с помощью бета- или альфа-излучающих нуклидов уничтожить клетки опухоли [31]. В настоящее время ведутся работы, направленные на внедрение ^{177}Lu -ПСА в российскую онкологическую практику.

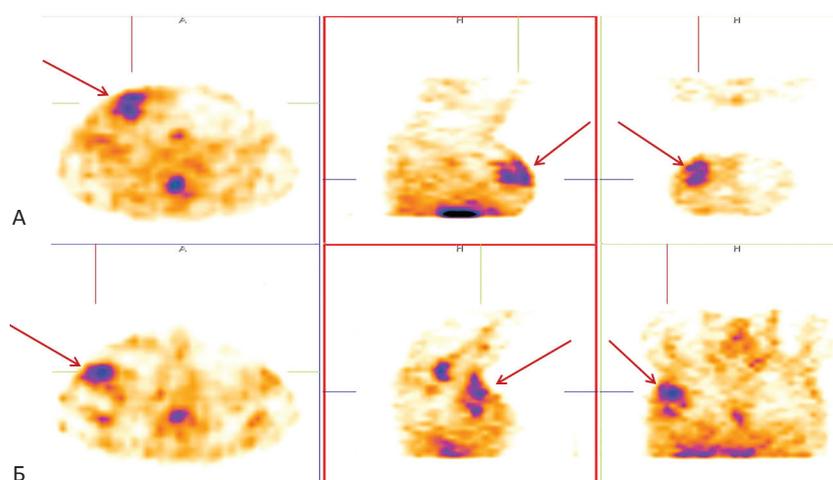


Рис. 11. ОФЭКТ пациентки с Her2-позитивной опухолью правой молочной железы (мультицентричная форма опухолевого роста) с метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов справа после введения препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$: высокий уровень накопления индикатора в центральных отделах правой молочной железы (А) и правой аксиллярной области (Б) (стрелки)

Fig. 11. SPECT of a patient with a Her2-positive right breast cancer (multicentric form of tumor growth) with metastatic lesions of the right axillary lymph nodes after $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$ injection: high intensity $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$ accumulation in the central parts of the right breast (A) and right axillary region (B) (arrows)

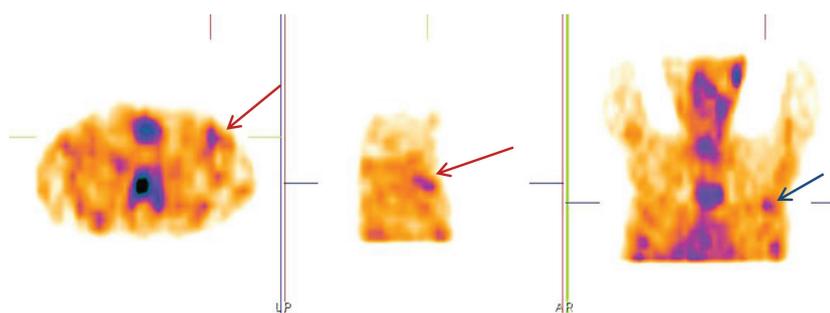


Рис. 12. ОФЭКТ пациентки с Her2-негативной опухолью левой молочной железы после введения препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$: умеренно интенсивное накопление индикатора в центральных отделах правой молочной железы (стрелки)

Fig. 12. SPECT of a patient with a Her2-negative left breast cancer after injection: moderately intensive $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$ accumulation in the central parts of the right breast (arrows)

Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с применением альфа-излучающих нуклидов для радионуклидной терапии диссеминированных опухолей. Томский политехнический университет может стать одним из производителей таких РФЛП. В частности, на базе исследовательского ядерного реактора возможно получение ^{227}Th , а на циклотроне У-120 — наработка ^{211}At . Радиохимические методы для мечения антител этими нуклидами были разработаны ранее (Persson 2006, Abbas 2012). Эти же

методы могут быть применены и для мечения каркасных белков. Более того, мечение каркасных белков должно быть более эффективным, так как оно может проводиться при повышенных температурах. При этом, учитывая короткий период полураспада ^{211}At ($T_{1/2} = 7,2$ ч), целесообразным является создание центра радионуклидной терапии на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ, в котором могли бы получать высокотехнологическую помощь пациенты с метастатическими злокачественными новообразованиями.

Таким образом, научные коллективы Томского НИМЦ и Томского политехнического университета накапливают и успешно используют опыт разработки инновационных РФЛП, которые востребованы в онкологической практике и отвечают современным условиям рынка. Широкое внедрение перечисленных разработок в клиническую практику позволит:

- Увеличить доступность методов ядерной медицины для населения России.
- Снизить затраты на диагностику и лечение злокачественных новообразований.
- Повсеместно внедрить персонализированное лечение онкологических заболеваний.
- Повысить качество оказания высокотехнологической помощи онкологическим пациентам.
- Повысить качество жизни онкологических больных.
- Снизить смертность от злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Чернов ВИ, Медведева АА, Синилкин ИГ и др. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(1):220-31. [Chernov VI, Medvedev AA, Sinilkin IG, et al. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17(1):220-31. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.
2. Чернов ВИ, Медведева АА, Синилкин ИГ и др. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015(Прилож.2):45-7. [Chernov VI, Medvedev AA, Sinilkin IG, et al. Experience in developing innovative radiopharmaceuticals at the Tomsk Research Institute of Oncology. Siberian Journal of Oncology. 2015(Suppl.2):45-7. (In Russ.)].
3. Лишманов ЮБ, Чернов ВИ, Трисс СВ, Мазурин ИЮ. Сцинтиграфия миокарда с таллием-199. Медицинская радиология. 1990;35(4):35-8. [Lishmanov YuB, Chernov VI, Triss SV, Mazurin IY. Myocardial Scintigraphy with Thallium-199. Medical Radiology. 1990;35(4):35-8. (In Russ.)].
4. Лишманов ЮБ, Ефимова ИЮ, Чернов ВИ и др. Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. Сибирский медицинский журнал. 2007;22(3):74-7. [Lishmanov YuB, Efimova IYu, Chernov VI, et al. Scintigraphy as a tool for diagnosing, predicting and monitoring the treatment of heart diseases. Siberian Medical Journal. 2007;22(3):74-7. (In Russ.)].
5. Тицкая АА, Чернов ВИ, Слонимская ЕМ, Синилкин ИГ. Маммосцинтиграфия с ^{199}Tl в диагностике рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2008(6):5-10. [Titskaya AA, Chernov VI, Slonimskaya EM, Sinilkin IG. Mammoscintigraphy with ^{199}Tl in the Diagnosis of Breast Cancer. Siberian Journal of Oncology. 2008(6):5-10. (In Russ.)].
6. Зельчан РВ, Чернов ВИ, Медведева АА и др. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки. Евразийский онкологический журнал. 2016;4(1):9-16. [Zeltchan R, Chernov V, Medvedeva A, et al. Using single photon emission computed tomography $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mibi and ^{199}Tl -chloride in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of chemotherapy primary and recurrent tumors of the larynx and hypopharynx. Eurasian Journal of Oncology. 2016;4(1):9-16. (In Russ.)].
7. Завадовская ВД, Куражов АП, Килина ОЮ и др. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009;54(3):68-76. [Zavadovskaya VD, Kurazhov AP, Kilina OYu, et al. Scintigraphy with ^{199}Tl -chloride in the differential diagnosis of inflammatory and tumor processes of the musculoskeletal system. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54(3):68-76 (In Russ.)].
8. Van Noorden R. Radioisotopes: The medical testing crisis. Nature. 2013 Dec 12; 504(7479):202-4. DOI: 10.1038/504202a.
9. Чернов ВИ, Афанасьев СГ, Синилкин ИГ и др. Радионуклидные методы исследования в выявлении сторожевых лимфатических узлов. Сибирский онкологический журнал. 2008(4):5-10. [Chernov VI, Afanasyev SG, Sinilkin IG, et al. Radionuclide methods of investigation in the detection of sentinel lymph nodes. Siberian Journal of Oncology. 2008(4):5-10. (In Russ.)].
10. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Лишманова ЮБ, Чернова В И. Томск: STT. 2010. Том 2. 418 с. [National Guidelines for radionuclide diagnostics. Ed. by Lishmanov YuB, Chernov VI. Tomsk: 2010. Vol. 2. 418 p. (In Russ.)].

11. Chernov VI, Sinilkin IG, Zelchan RV, Medvedeva AA, et al. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. AIP Conference Proc. 2016: 020012-020012-5. DOI: 10.1063/1.4960231.
12. Чернышова АЛ, Ляпунов АЮ, Коломиец ЛА, Чернов ВИ и др. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2012(3):28-33. [Chernyshova AL, Lyapunov AYu, Kolomiets LA, Chernov VI, et al. Determination of sentinel lymph nodes in the surgical treatment of cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012(3):28-33. (In Russ.)].
13. Chernov V, Sinilkin I, Choynzonov E, et al. Comparative evaluation of ^{99m}Tc - Al_2O_3 and ^{99m}Tc -fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes visualization in patients with cancer of larynx and hypopharynx. Eur J Nucl Med Molecul Imaging. 2015;42(S1):704.
14. Doroshenko A, Chernov V, Medvedeva A, Zeltchan R, et al. 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 2016: 012011. DOI: 10.1088/1757-899x/135/1/012011.
15. Очиров МО, Коломиец ЛА, Чернов ВИ и др. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(5):45-51. [Ochirov MO, Kolomiets LA, Chernov VI, et al. First experience of clinical application of a laparoscopic gamma probe for intraoperative visualization of sentinel lymph nodes in gynecological cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018;17(5):45-51. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-45-51.
16. Zeltchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, Chernov V, et al. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium- 99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016: 012054. DOI:10.1088/1757-899x/135/1/012054.
17. Seidensticker M, Ulrich G, Muehlberg FL, et al. Tumor Cell Uptake of ^{99m}Tc -Labeled 1-Thio- β -D-Glucose and 5-Thio-D-Glucose in Comparison with 2-Deoxy-2- ^{18}F Fluoro-D-Glucose In Vitro: Kinetics, Dependencies, Blockage and Cell Compartment of Accumulation Mol Imaging Biol (2014) 16:189Y198. DOI: 10.1007/s11307-013-0690-3.
18. Zeltchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, et al. Development and study of ^{99m}Tc -1-Thio-D-glucose for visualization of malignant tumors. AIP Conference Proceedings 1882, 020083. 2017. DOI: 10.1063/1.5001662.
19. Чернов ВИ, Дудникова ЕА, Зельчан РВ. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-тио-d-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(4):81-7. [Chernov VI, Dudnikova EA, Zeltchan RV, et al. The first experience of using ^{99m}Tc -1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. Siberian Journal of Oncology. 2018;17(4):81-7. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.
20. Чернов ВИ, Дудникова ЕА, Гольдберг ВЕ и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(3):58-63. [Chernov VI, Dudnikova EA, Goldberg VE, etc. Single-Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(3):58-63. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976.
21. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ и др. Радионуклидная тераностика злокачественных образований. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(5):306-13. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, et al. Radionuclide teranostic of malignancies. Bulletin of Radiology and Radiology. 2016;97(5):306-13. (In Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-306-313.
22. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ, Тицкая АА, Зельчан РВ. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(2):101-6. [Chernov VI, Bragin OD, Sinykin IG, Titskaya AA, Zeltchan RV. Radioimmunotherapy in the treatment of malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2016;15(2):101-6. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-101-106.
23. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ, Медведева АА, Зельчан РВ. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2016;62(1):24-30. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG. Radioimmunotherapy: current state of the problem. Problems in Oncology. 2016;62(1):24-30. (In Russ.)].
24. Брагина ОД, Чернов ВИ, Зельчан РВ и др. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(8):125-33. [Bragina OD, Chernov VI, Zeltchan RV, et al. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies. Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(8):125-33. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-125-133
25. Vorobyeva A, Schulga A, Konovalova E, et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc -labeled

- DARPin G3. Scientific Reports. Vol. 9. Article number: 9405 (2019). DOI: 10.1038/s41598-019-45795-8.
26. Vorobyeva O, Bragina M, Altai B, et al. Comparative Evaluation of Radioiodine and Technetium-Labeled DARPin 9₂₉ for Radionuclide Molecular Imaging of HER2 Expression in Malignant Tumors. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2018; 1-11. DOI: 10.1155/2018/6930425.
 27. Брагина ОД, Ларькина МС, Стасюк ЕС и др. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2017;16(3):25-33. [Bragina OD, Larkina MS, Stasyuk ES, et al. The development of a highly specific radiochemical compound based on labeled ^{99m}Tc recombinant molecules for targeted imaging of cells with the overexpression of Her-2/neu. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):25-33. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-25-33.
 28. Bragina O, von Witting E, Garousi J, et al. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of Her2 expression in breast cancer. *J Nucl Med*. 2020. DOI: 10.2967/jnumed.120.248799.
 29. Ларькина МС, Кривошеков СВ, Подрезова ЕВ и др. Валидация ВЭЖХ методики анализа нового производного октреотида для диагностики нейроэндокринных опухолей. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(9):865-70. [Lar'kina MS, Krivoshchekov SV, Bodenko VV, et al. Validation of an analytical hplc method for a new diagnostic octreotide derivative for neuroendocrine tumors. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(9):865-70. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-46-51.
 30. Чернов ВИ, Брагина ОД, Зельчан РВ и др. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017;62(3):42-49. [Chernov VI, Bragina OD, Zelchan RV, et al. Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017;62(3):42-49. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_5927f627a5c123.67647794.
 31. Брагина ОД, Чернов ВИ, Ларькина МС и др. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. *Молекулярная медицина*. 2018;16(4):3-8. [Bragina OD, Chernov VI, Larkina MS, et al. Prostate-specific membrane antigen: modern possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine*. 2018;16(4):3-8. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/24999490-2018-04-01.

Вклад авторов

Чернов В.И.: разработка концепции и дизайна, написание текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи

Медведева А.А., Зельчан Р.В.: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи

Брагина О.Д.: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи

Рыбина А.Н.: получение данных для анализа, участие в подготовке текста статьи

Скуридин В.С.: разработка концепции, окончательное утверждение для публикации рукописи

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Чернов Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ, заместитель директора по научной и инновационной работе НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ; AuthorID 108949.

Медведева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, medvedeva@tnimc.ru.

Зельчан Роман Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, r.zelchan@yandex.ru.

Брагина Ольга Дмитриевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, rungis@mail.ru.

Рыбина Анастасия Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, rankovaa@mail.ru.

Скуридин Виктор Сергеевич — доктор технических наук, профессор-консультант Лаборатории № 31 ядерного реактора Томского политехнического университета, профессор, sv1946@rambler.ru.

Innovative Radiopharmaceuticals for Cancer Diagnosis and Treatment

V.I. Chernov^{1,2}, A.A. Medvedeva¹, R.V. Zelchan^{1,2}, O.D. Bragina^{1,2}, A.N. Rybina¹, V.S. Skuridin²

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
5 Kooperativny Street, Tomsk, Russia 634009; E-mail: chernov@tnimc.ru

² Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnical University,
30 Lenin Ave., Tomsk, Russia 634050

Abstract

The presented material summarizes the experience of Cancer Research Institute and Tomsk Polytechnical University team in the development of original radiopharmaceuticals (RP) for nuclear medicine. The first such unique for world nuclear medicine RP was a Thallium-199. The Thallium-199 is successfully used for breast cancer diagnosis and its lymphogenous metastasis, as well as to visualize cancer of the larynx and laryngopharynx, their relapses and for differential diagnosis of inflammatory and tumor processes of the musculoskeletal system. The great practical importance for nuclear medicine has the organization of a waste-free production of sorption and extraction generators of Technetium-99m at the IRT-T TPU nuclear research reactor, as well as the creation of a fully automated ^{99m}Tc module operating on a waste-free technology. The development of the ^{99m}Tc-Alotech for targeting imaging of sentinel lymph nodes (SLN) has also great importance for clinical oncology. The main advantage of ^{99m}Tc-Glucoscin is that metabolic tumor imaging with the innovative RP use can be performed using a conventional gamma camera, which significantly reduces the cost of the diagnostic procedure. The present and promising developments of the research teams of the Tomsk Scientific Research Center and the Tomsk Polytechnic University are closely related to theranostics — the use of RPs obtained on the basis of same target compound labeled with different isotopes intended for the diagnosis or therapy of oncological diseases.

Key words: *nuclear medicine, radiopharmaceuticals, technetium-99m, theranostics*

For citation: Chernov VI, Medvedeva AA, Zelchan RV, Bragina OD, Rybina AN, Skuridin VS. Innovative Radiopharmaceuticals for Cancer Diagnosis and Treatment. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;3(4):26-38. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-26-38

Information about the authors:

Chernov V.I. <http://orcid.org/0000-0001-8753-7916>.

Medvedeva A.A. <http://orcid.org/0000-0002-5840-3625>.

Zelchan R.V. <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>.

Bragina O.D. <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>.

Rybina A.N. <http://orcid.org/0000-0002-6488-0647>.

Skuridin V.S. <https://orcid.org/0000-0002-1300-1980>.