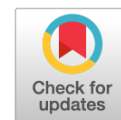


DOI: <https://doi.org/10.17816/DD58392>

放射性核素诊疗一体化：一种新的个性化医学

© Pavel O. Rumyanstsev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

放射性核素诊疗一体化允许使用各种放射性药物在体内进行分子成像（单光子发射计算机断层摄影术，正电子发射断层摄影术），并选择性地影响肿瘤引起的病理代谢过程的放射性核素治疗。自上世纪50年代以来，利用治疗诊断学的范式，在放射性碘的帮助下，成功地治疗了甲状腺毒症和甲状腺癌。近年来，由于核医学（在医疗机构回旋加速器、单光子发射计算机断层扫描/计算机断层扫描、正电子发射断层摄影术/计算机断层摄影术数量的增加）特别是放射药物的成功发展，放射性核素诊疗一体化在世界上发展非常迅速。基于 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 等放射性同位素的新型放射性配体的出现，刺激了大量（超过300）的前列腺癌、神经内分泌肿瘤、胰腺癌等恶性肿瘤的放射配体治疗的临床研究。基于靶向抗肿瘤药物的放射配体的开发是放射性核素诊疗一体化中最有前途的领域之一，这使得总结出一种放射药物的两种作用—信号级联抑制和辐射损伤。放射性核素诊疗一体化本质是多学科的、技术复杂的（同位素，放射性药物，单光子发射计算机断层扫描，正电子发射断层扫描）、整体的，并要求高能力和团队合作。放射性核素诊疗一体化和靶向放射药物的发展在俄罗斯尚处于起步阶段。主要的问题是这个领域缺乏专家：医生、物理学家、化学家、放射性药物学家、生物学家、遗传学家、工程师、程序员。医生和患者对放射性核素诊疗一体化可能性的认识不足也阻碍了其在俄罗斯临床应用的发展。

关键词：放射性核素诊疗一体化；放射药剂学；肿瘤学。

引用本文：

Rumyanstsev PO. 放射性核素诊疗一体化：一种新的个性化医学. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1):83–89. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD58392>

收到: 17.01.2021

接受: 26.01.2021

发布时间: 01.02.2021



DOI: <https://doi.org/10.17816/DD58392>

Radiotheranostics: new lease of life of personalized medicine

© Pavel O. Rumyantsev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Radiotheranostics is a radionuclide therapy intended to perform molecular imaging *in vivo* (single-photon emission computed tomography [SPECT], positron emission tomography [PET]) using various radiopharmaceuticals (RP) and selectively affects pathological metabolic processes caused by a tumor. Thyrotoxicosis and thyroid cancer have been treated successfully using the theranostics paradigm since the 1950s with the use of radioactive iodine. In recent years, owing to advances in the development of nuclear medicine (an increase in the number of cyclotrons, SPECT/CT and PET/CT in medical institutions) and ultimately RP, radiotheranostics is developing very rapidly worldwide. The emergence of new radioligands based on ^{177}Lu , ^{225}Ac , and other radioisotopes triggered a great number (>300) of clinical studies on radioligand therapy for prostate cancer, neuroendocrine tumors, pancreatic cancer, and other malignant neoplasms. One of the most promising fields of radiotheranostics application is the development of radioligands based on targeted anticancer drugs, which helps summarize two effects in one RP, namely, inhibition of the signaling cascades and radiation damage. Radiotheranostics is multidisciplinary in nature, technologically complex, and a priori integral (e.g., isotopes, RPs, SPECT, and PET), and requires high competence and teamwork. The development of radiotheranostics and elaboration of targeted RP are still at their infancy in Russia. The main problems are the lack of specialists in this field, such as doctors, physicists, chemists, radiopharmacists, biologists, geneticists, engineers, and programmers. The low awareness of doctors and patients about the possibilities of radiotheranostics also hinders its development and implementation in clinical practice in the country.

Keywords: radiotheranostics; radiopharmacy; oncology.

To cite this article

Rumyantsev PO. Radiotheranostics: fresh impetus of personalized medicine. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1):83–89. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD58392>

Received: 17.01.2021

Accepted: 26.01.2021

Published: 01.02.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD58392>

Радиотераностика: новое дыхание персонализированной медицины

© П.О. Румянцев

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Радиотераностика — радионуклидная терапия, позволяющая с помощью различных радиофармпрепаратов (РФП), проводить молекулярную визуализацию *in vivo* (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография) и селективно воздействовать на патологические метаболические процессы, вызванные опухолью. Используя парадигму тераностики, с 1950-х годов прошлого столетия с помощью радиоактивного йода успешно лечатся тиреотоксикоз и рак щитовидной железы. В последние годы, благодаря успехам в развитии ядерной медицины (рост числа циклотронов, однофотонная эмиссионная компьютерная томография/компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография в медицинских учреждениях), и прежде всего радиофармацевтики, в мире очень бурно развивается радиотераностика. Появление новых радиолигандов на основе ^{177}Lu , ^{225}Ac и других радиоизотопов стимулировало большое количество (более 300) клинических исследований по радиолигандной терапии рака простаты, нейроэндокринных опухолей, рака поджелудочной железы и других злокачественных новообразований. Одним из самых перспективных направлений радиотераностики является разработка радиолигандов на основе таргетных противоопухолевых препаратов, что позволяет суммировать в одном РФП два эффекта — ингибирование сигнальных каскадов и лучевое повреждение. Радиотераностика по природе своей мультидисциплинарна, технологически сложна, априори интегральна (изотопы, радиофармсубстанции, РФП, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография), требует высокой компетенции и командной работы. Развитие радиотераностики и разработка таргетных радиофармпрепаратов в нашей стране находится в зачаточном состоянии. Главной проблемой является нехватка специалистов в данной области — врачей, физиков, химиков, радиофармацевтов, биологов, генетиков, инженеров, программистов. Низкая информированность врачей и пациентов о возможностях радиотераностики также тормозит её развитие и внедрение в клиническую практику в нашей стране.

Ключевые слова: радиотераностика; радиофармацевтика; онкология.

Как цитировать

Румянцев П.О. Радиотераностика: новое дыхание персонализированной медицины // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, №1. С. 83–89.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD58392>

论证:

抗肿瘤药物治疗是基于抗恶性肿瘤细胞中的蛋白质,这些蛋白质在病理上刺激肿瘤细胞自主生长、分裂和迁移(转移)。免疫疗法调动人体自身的免疫力来对抗癌症。与此同时,传统的治疗方法—手术、化疗和放射疗法都仍然是大多数类型癌症的治疗基础。

一个多世纪前,放射疗法首次被用于治疗癌症。今天,大约有一半的癌症患者接受了这种或那种形式的治疗。直到最近,大多数放射治疗方法都是基于远程传送辐射剂量来摧毁肿瘤病灶,然而,放射治疗对肿瘤细胞既不是全身的,也不是选择性的。尽管远程放射治疗有效,但由于辐射肿瘤周围的健康组织,有许多副作用。即使使用最先进的远程放射治疗设备,也会无意中损害肿瘤周围的正常组织。同时,以结构成像(内窥镜检查,超声,X射线诊断,包括乳房X线摄影,多螺旋计算机断层摄影术和磁共振成像)为主要手段的远程放射和近距放射治疗不能通过影响局部肿瘤病灶而产生全身抗肿瘤作用。

一种用于肿瘤“代谢”诊断和治疗的新型药物,称为放射性药物,正在国外积极开发。在放射性核素治疗中,“智能”放射性药物能够直接向代谢受损的癌细胞输送必要剂量的辐射。诊断性和治疗性的新型放射性药物的临床试验正在迅速增加。这些研究表明,选择性地将放射性同位素输送到所有肿瘤细胞将从根本上改善具有生长和扩散倾向的癌症的诊断和治疗。这种治疗被称为放射性核素治疗,它是基于肿瘤细胞对各种代谢产物的病理高摄取—矿物质(碘、钙)、激素前体等生物活性物质(去甲肾上腺素、多巴胺等)、肿瘤细胞表面过表达的激素受体(生长抑素、前列腺特异性抗原、胰高血糖素样肽等。)、单克隆抗体(CD20、CD38等)。

在世界各地,大量新的放射性药物,特别是用于治疗的药物,目前正处于临床研究的不同阶段。这些是基于SPECT(^{99m}Tc , ^{123}I)和PET(^{13}N , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{89}Zr 等)的诊断性放射性药物。用诊断性同位素治疗(^{131}I , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{223}Ra , ^{225}Ac 等)取代放射性药物对病理病灶的放射性同位素诊断为全身放射配体治疗或放射性核素诊疗一体化开辟了机会。这种新的策略算法在世界范围内得到了迅速的发展。

在不久的将来,放射肿瘤学将扩展内分泌学、肿瘤学、心脏病学、神经病学和其他医学领域的视野。

新陈代谢研究中的核心问题

在医学上,直接向肿瘤细胞发射辐射并不是一种新方法。放射性碘治疗甲状腺癌和甲状腺毒症从20世纪40年代就开始了。碘不仅在正常的甲状腺细胞中,也在恶性肿瘤细胞中自然地被主动捕获和积累。一般来说,分化型甲状腺癌细胞(约占所有病例的95%)在钠-碘转运体的作用下仍保留这种代谢机制。基础研究已经揭示了破坏钠-碘同体的基因的特定分解,这为计划和预测放射性碘治疗的有效性打开了视野。另一方面,这也推动了新靶向药物的开发,以应对各种肿瘤疾病中由于基因分解而导致的代谢过程缺陷所造成的影响。

当摄入(以胶囊或液体的形式)时,放射性碘就会聚集并杀死癌细胞。个体靶向生物剂量法使能够计算放射性碘在全身治疗肿瘤病灶时更有效同时更安全的活性。

类似的自然代谢机制后来被用于治疗骨转移癌的药物开发,例如2013年美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗转移性前列腺癌的镭-223二氯化物(Xofigo)。当骨髓中的转移病灶生长时,它们会导致骨组织的破坏。然后,身体试图通过造骨细胞再生新骨来修复这种损伤。这是一个自然的保护过程,需要大量补钙。镭作为一种化学元素是钙的代谢模拟物,它选择性地积累并破坏骨转移瘤。

研究人员想知道是否有可能创造出专为其他癌症设计的新的放射性分子。他们展示了由三个基本构件组成的工程放射性药物:一个放射性分子,一个目标分子(识别癌细胞并附着在癌细胞上),以及一个连接两个元素的链接器。这些化合物通常被引入血液,在那里他们选择性地聚集在病理病灶,这是以前在放射性核素诊断中发现的。放射性药物在进入细胞内部时效果最好。对邻近细胞的照射产生了额外的治疗效果,但其范围相当有限,所以周围的健康组织不会受到很大的影响。A放射体(<0.1 毫米)比B放射体(通常高达2毫米)有更少的组织里程。当放射性药

物附着（或进入）癌细胞时，同位素会发生放射性衰变，释放出的能量会破坏癌细胞和邻近细胞的DNA。癌细胞对辐射对DNA的损害特别敏感。当一个细胞的DNA遭到不可修复的破坏时，细胞就会死亡。

根据所使用的放射性辐射类型（ γ 、 β 、 α ），能量不仅影响目标细胞，还影响周围10-30个细胞，这使得单分子放射性药物就有可能杀死更多的癌细胞。

到2010年代中期，美国食品和药物管理局（FDA）批准了两种新的针对特定B细胞分子的放射性药物，用于治疗非霍奇金淋巴瘤（NHL），是一种血液肿瘤学疾病。但是这些药物并没有被广泛使用：治疗淋巴瘤患者的医生没有接受过训练，只是害怕给他们的病人开这些放射性化合物。此外，新的放射性药物面临着来自非放射性抗癌药物的竞争，这些药物的制造商致力于向医生提供信息和培训。

放射性核素诊疗一体化领域的转折点出现在2018年，FDA批准了用于治疗消化道神经内分泌肿瘤（NET）的放射性药物¹⁷⁷Lu-DOTATATE（Lutathera）（NETTER研究1）。<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/lutathera-fda-gastrointestinal-nets>目前，¹⁷⁷Lu-DOTANOC用于肽受体放射性核素治疗的临床试验正在完成并计划中。这些肽放射性配体附着在神经内分泌肿瘤表面激活的生长抑素受体上。放射性配体的光谱越大，在诊断阶段基于分子成像（单光子发射计算机断层扫描（SPECT）或正电子发射断层扫描（PET）结果的个别治疗就越多。

据世界领先的专家说，在选择性积累放射性药物的帮助下，其他实体肿瘤也可以以同样的方式受到影响。¹⁷⁷Lu-DOTATATE在减缓神经内分泌肿瘤的生长方面比之前使用的任何药物都更有效（是一项针对NETTER-1 III期临床的随机对照试验）。这是对放射性核素诊疗一体化发展的巨大进步。

从视觉化到治疗过程

目前，世界各地的研究人员正在开发和测试新的放射性药物治疗各种类型的癌症，如黑色素瘤、肺癌、结直肠癌、胰腺癌、脑癌、骨髓瘤、淋巴瘤等。任何在细胞表面有靶向分子（受体、转运

体、抗体）和良好的血液供应的肿瘤都是放射治疗的潜在靶点。

使用寿命短的放射性核素的正电子分子成像（PET）技术可以同时检测全身的肿瘤病灶。现代PET/CT设备的分辨率限制高达2-3毫米。肿瘤的代谢活性越高，发现它的机会就越高，即使是在显微镜下。研究人员学会了如何重新利用靶向诊断分子，使其具有强大的放射性同位素，不仅可以观察，而且可以治疗肿瘤病灶。

前列腺癌是最先受到这种改造影响的癌症之一。一种叫做PSMA的蛋白质在前列腺癌细胞中大量存在并变得非常活跃。几种针对PSMA受体过表达的放射性药物目前正在进行临床试验。几种针对PSMA受体过表达的放射性药物目前正在进行临床试验。

大多数前列腺癌变异对辐射敏感，或者可以通过创伤性手术切除。然而，在播散性或复发性癌症病例中使用这些局部治疗方法是有问题的，当肿瘤细胞扩散到全身，在不同的器官中形成许多转移。在这种临床情况下，选择的方法是全身抗肿瘤治疗。抗肿瘤药物的作用与全身联合，但同时也是致癌辐射暴露的理想选择。

向肿瘤细胞上过表达的PSMA受体引入热带性放射性药物是选择性放射性核素治疗的最佳方法（通过SPECT和PET进行放射性核素诊断时发现的）：放射性药物一旦进入血流，就会附着在全身的前列腺癌细胞上。使用相同代谢靶点的“智能”分子成像和治疗（放射性核素诊疗一体化）的优点是，初步的放射性核素成像（SPECT, PET）提供了治疗是否有效的初步概念。

除了已经确定的DOTATATE放射性配体（神经内分泌肿瘤）和PSMA（前列腺癌），肿瘤学的高预期与一种新的配体—肿瘤激活的成纤维细胞激活因子的抑制剂（fibroblast-activation-proteininhibitor, FAPI）有关。该配体对30种恶性肿瘤表现出较高的治疗效果（放射性核素诊断+治疗）。

癌症综合治疗的个体化

虽然放射性药物在早期研究中显示了有希望的结果，但不能保证它们就像其他类型的抗癌药物一样，能够单独摧毁所有肿瘤病灶。

将放射性药物与其他疗法结合使用是个体化有效疗法的主要范式。许多研究人员现在正在测

试放射性药物和辐射敏化剂的结合—这些药物使癌细胞对辐射更加脆弱。例如, lutetium ^{177}Lu -DOTATATE与辐射敏化剂 triapin联合进行的临床试验正在进行中, triapin可阻止细胞产生辐射损伤后DNA修复所需的化合物。另一项研究测试了 ^{177}Lu -DOTATATE作为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶类 (Poly(ADP-ribose) polymerases, PARP) 的抑制剂。这些药物已经被批准用于某些类型的乳腺癌、卵巢癌和其他癌症的治疗, 它们阻碍了DNA修复的过程。因此, 辐射会导致DNA损伤, 而PARP抑制剂不会让肿瘤细胞在暴露后修复DNA。

还在研究放射性核素和免疫疗法的联合疗法, 以便在不增加其毒性的情况下提高治疗的有效性。最近的研究表明, 放射性药物可以增加肿瘤对免疫治疗的敏感性。

许多肿瘤对于免疫治疗来说是看不见的, 因为免疫细胞不能识别它们, 或者不能在肿瘤周围的微环境中正常工作。当放射性核素疗法破坏癌细胞时, 这些细胞的蛋白质和DNA会进入血液, 从而被免疫细胞识别。放射性核素疗法甚至通过部分破坏肿瘤, 将其从看不见的部位转移到免疫治疗药物暴露的对象, 从而帮助转移肿瘤病灶。有证据表明, 如果每个肿瘤、每个转移都暴露在辐射下, 免疫治疗效果更好, 就像全身放射性核素治疗一样。

在未来, 将放射药物与远程放射治疗相结合是有意义的, 特别是大病灶和/或部分耐放射性核素治疗。这种联合放射治疗的剂量学和环境辐射计划有助于确保有效的同时安全的治疗计划。

从缺乏沟通到整合和团队合作

放射性核素诊疗一体化和靶向放射药物的发展在俄罗斯尚处于起步阶段。主要的问题是各个领域缺乏专家: 医生、物理学家、化学家、放射性药物学家、生物学家、遗传学家、工程师、程序员。

在俄罗斯, 没有核医学的一个独立分支, 而它在国外所有发达国家都存在。从本质上讲, 核医学是多学科和技术复杂的, 是一个先天的整体(同位素, 放射性药物, 放射性药物, SPECT, PET),

需要高能力和团队合作。与此同时, 该方向在世界范围内迅速发展, 并正在重新装备, 更新创新的靶向放射性药物; 在放射组学和放射基因组学领域, 分子可视化、剂量学、循证知识库、信息和分析技术不断完善, 人工智能正在形成。在我看来, 主要问题是缺乏合适的人员和技术。在俄罗斯还没有相关的教育项目、专业或科学学校。这一方向在世界上发展得如此迅速, 甚至在美国也严重缺乏核医学的医生和相关专家。

一个严重的问题是, 缺乏医用放射性同位素的现代和有执照(Good Manufacturing Practice)的放射性药物生产, 也缺乏用于医疗机构生产放射性同位素的冷包(世界实践)。在俄罗斯, 没有开发或计划执行现代治疗性放射性药物。俄罗斯医生和患者对放射性核素诊疗一体化的认识水平较低, 也是在临床应用和发展的一大障碍。

结论

新的放射性药物引起了医生和病人之间的不信任、对其有效性的怀疑以及许多其他的感觉。但只有医生, 以及通过他们, 患者才能体验到在临床实践中实施该技术的真正好处。近年来世界上在放射性核素诊断和治疗方面的重大突破是基于整合技术和能力的能力。这离不开团队合作—从计划到生产, 从实验室的柜子到病人。

2019年, 美国国家癌症研究(National Cancer Institute)为进一步加快有前景的新型放射性药物的测试, 推出了放射性药物开发倡议(RDI, Radiopharmaceutical Development Initiative)。欧洲、澳大利亚和其他国家也启动了类似的国家支持放射性药物和放射性核素诊疗一体化的项目。

我们也应该考虑这样的整合计划, 以发展放射性药物和放射性核素诊疗一体化, 特别是考虑到俄罗斯目前的趋势和潜在的领导机会(同位素、药用物质的生产; SPECT和PET技术的发展, 放射性核素治疗科室; 员工培训)。

附加信息

资金来源。在国家任务的框架内进行了关于编写手稿的搜索和分析工作, 没有从第三方吸引额外的资金。

利益冲突。作者声明本文章的发表方面不存在明显或潜在的利益冲突。

AUTHOR INFO

Pavel O. Rumyantsev, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: Dmitry Ulyanova street 11 k 2, 117036 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634x>;
eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

ОБ АВТОРЕ

Румянцев Павел Олегович, д.м.н.;
адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634x>;
eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com