

Возможности применения радиофармацевтического препарата «Октреотида ^{111}In » в онкологической практике

В. А. Солодкий, В. В. Иванова, Г. А. Паньшин, Р. В. Ставицкий
ФГУ «РНЦРР РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ», г. Москва

Possibilities of application of the radiopharmaceutic preparation «Octreotide ^{111}In » in oncological practice

V. A. Solodky¹, V. V. Ivanova², G. A. Panshin³, R. V. Stavizki⁴

Реферат

В статье изложены возможности методов ядерной медицины в онкологии, позволяющие оценить нарушения метаболических процессов в опухолях и окружающих тканях.

Особое место уделено сведениям о результатах клинических исследований радиофармпрепаратов (РФП), тропных к мембранам опухолевых клеток по механизму клеточной рецепции, и, в частности, о применении радиофармпрепарата «Октреотид ^{111}In » в онкологии. Впервые разработанный отечественный препарат «Октреотид, ^{111}In » включает в качестве активного носителя синтетический октапептид (Октреотид), являющийся аналогом естественного гормона соматостатина. Визуализация опухолей с «Октреотидом ^{111}In » основана на явлении сверхэкспрессии соматостатиновых рецепторов целого ряда нейроэндокринных опухолей (карциноид, феохромоцитомы, параганглиомы), включая мелкоклеточный рак легкого, новообразования центральной нервной системы и лимфомы.

В результате клинического исследования была выявлена высокая эффективность применения «Октреотида ^{111}In » в онкологической практике, поскольку именно этот радиофармпрепарат представляет интерес для диагностики и выбора лечения опухолей.

Ключевые слова: ядерная медицина в онкологии, радиофармпрепарат «Октреотид ^{111}In », диагностика нейроэндокринных опухолей, карциноид, феохромоцитомы, параганглиомы, лимфома, мелкоклеточный рак легкого.

Abstract

In article possibilities of methods of nuclear medicine in the oncology are stated, allowing to estimate infringements of metabolic processes in tumours and surrounding fabrics.

The special place is given data on results of clinical researches of radiating pharmacological preparations with tropism to membranes of tumoral

¹Солодкий Владимир Алексеевич, профессор, директор ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий», член-корреспондент РАМН, тел. 8-095-33391-71.

²Иванова Валентина Васильевна, к.м.н., руководитель лаборатории ядерной медицины.

³Паньшин Георгий Александрович, д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой терапии и комбинированных методов лечения ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий».

⁴Ставицкий Роман Владимирович, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории дозиметрических исследований ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий», тел. 8-095-915-77-82.

cellular's on the mechanism cellular reception, and, in particular, about application radiating pharmacological preparation «Octreotid ^{111}In » in oncology.

For the first time the developed domestic preparation «Octreotid ^{111}In » includes as the active carrier synthetic octopeptidus (Octreotid), being analogue of a natural hormone somatostatinum. Visualisation of tumours with «Octreotid ^{111}In » is based on the superexpression phenomenon variety receptors for somatostatinum neurohormonal tumours (carcinoid, pheochromocytoma, paraganglioma), including small cellular cancer of lung,

new growths of the central nervous system and lymphomas.

As a result of clinical research high efficiency of application «Octreotid ^{111}In » in oncological practice as this radiating pharmacological preparations is of interest for diagnostics and a choice of treatment of tumours has been revealed.

Keywords: nuclear medicine in the oncology, radiating pharmacological preparation «Octreotid ^{111}In », diagnostics of neurohormonal tumours, carcinoid, pheochromocytoma, paraganglioma, lymphoma, small cellular cancer of lung.

Ранняя диагностика злокачественных новообразований остается одной из актуальных задач современной медицины.

Методы ядерной медицины, отличительной чертой которых является оценка функциональности, повышают точность диагностического решения при сочетанном применении их с другими, прежде всего интроскопическими методами диагностики.

Не обладая столь высоким пространственным разрешением, как методы рентгеновской или магнитно-резонансной томографии, радионуклидные методы способны отражать физиологические или патофизиологические изменения, происходящие в организме.

В отличие от большинства диагностических методик, используемых в онкологии, методы ядерной медицины позволяют оценить не столько структурные изменения в том или ином органе, сколько нарушения метаболических процессов в опухолях и окружающих тканях. Это достигается путем использования современной радиодиагностической аппаратуры и разработки новых диагностических радиофармацевтических препаратов.

Проведение полипозиционных исследований с помощью планарных гамма-камер и эмиссионных компьютерных томографов, позволяющих получать томографические сечения независимо от глубины залегания исследуемых структур, увеличивает возможность выявления опухолевого процесса. В то же время значительный прогресс в развитие диагностических радионуклидных методов с целью визуализации злокачественных новообразований вносит внедрение в повседневную практику радиофармпрепаратов (РФП), способных накапливаться в определенных морфологических структурах опухоли и окружающей ее ткани. В этом случае повышение качества диагностической информации в значительной степени связано с поиском, разработкой и клинической оценкой РФП нового поколения отечественного производства.

В свете этого, актуальным является применение отечественного препарата «Октреотида ^{111}In » для диагностики достаточно широко распространенных новообразований – опухолей нейроэндокринной системы. В зарубежной практике для этих целей широко ис-

пользуется препарат «OctreoScan», созданный на основе аналога природного пептида соматостатина – Октреотида. Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, меченными индием-111, применяется за рубежом уже довольно давно и является обязательной при проведении диагностического поиска опухолей нейроэндокринной системы. Радионуклидная диагностика с использованием радиофармпрепаратов, избирательно связывающихся с соматостатиновыми рецепторами, нашла применение для диагностики нейроэндокринных опухолей (карциноид, феохромоцитома, параганглиома), мелкоочечного рака легких, новообразования центральной нервной системы и лимфомы.

Впервые разработанный отечественный препарат «Октреотид, ^{111}In » включает в качестве активного носителя синтетический октапептид (Октреотид), являющийся аналогом естественного гормона соматостатина. Установлено, что соматостатин образуется как в ганглиях центральной нервной системы, так и вне ее, в D-клетках слизистой привратника, двенадцатиперстной кишки и в поджелудочной железе.

Соматостатин и его аналоги, в частности октреотид, оказывают ингибирующее действие на секрецию соляной кислоты, пепсина и гастрина в желудке, угнетают экзо- и эндокринную функцию поджелудочной железы, моторную активность желудочно-кишечного тракта, уменьшают портальный кровоток и секрецию желчи, обладают иммуномоделирующим и цитопротективным действием.

Свое влияние на клетки соматостатин осуществляет посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, которые широко представлены в нормальных тканях. Однако в случае

перерождения интактной ткани в опухоль происходит резкое увеличение их количества на поверхности опухолевых клеток. Такое явление, названное сверхэкспрессией, и является основой для обоснования лечения опухолей с применением октреотида, в особенности его депо формы («Октреотид-депо»). В онкологической практике октреотид является базовым препаратом в терапии различных нейроэндокринных опухолей, в частности таких как аденома гипофиза, карциноиды и гастропанкреотические опухоли.

В то же время, применение октреотида, меченного радионуклидом – индием-111 («Октреотид ^{111}In ») – является высоко чувствительным и специфическим методом диагностики нейроэндокринных опухолей.

Суть метода заключается в том, что «Октреотид ^{111}In » связывается с тем же увеличенным количеством соматостатиновых рецепторов нейроэндокринных опухолей, что и октреотид, что и позволяет визуализировать опухоли методом радионуклидной диагностики с данным радиофармпрепаратом.

При этом визуализация опухолей и количественная оценка накопления в них «Октреотида ^{111}In » является главным критерием показаний к применению «Октреотида-депо» в терапии опухолей нейроэндокринной системы.

Следует отметить, что содержание Октреотида в РФП в 10 раз меньше, чем в разовой терапевтической дозе, в связи с чем «Октреотид, ^{111}In » не обладает фармакодинамическими свойствами, характерными для Октреотида.

Интересным также представляется тот факт, что меченный октреотид может быть использован не только для определения нейроэндокринной опухоли и ее

метастазов, но и для оценки радикальности проведенной операции. Так, если радиоактивная метка перестает определяться после операции, то это означает, что вся ткань опухоли удалена.

Материал и методы

Исследование проводилось 27 пациентам с опухолями нейроэндокринной системы с выраженными симптомами или без симптоматики после первоначального их обнаружения с помощью УЗИ и КТ, подтвержденными морфологическим диагнозом.

Перед обследованием каждому пациенту была проведена внутривенная инъекция «Октреотида ^{111}In » с активностью 185 МБк. Сцинтиграфия всего тела и в случае обнаружения очагов поражения – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) проводилась в интервале от 4 до 6 часов после инъекции «Октреотида ^{111}In ». При необходимости проводили повторную сцинтиграфию через 24 часа после инъекции. Оценку накопления радиофармпрепарата проводили с использованием двухдетекторного однофотонного эмиссионного гамма-томографа «Nucline SPIRIT DH-V», Mediso LTD, Венгрия.

Помимо основного заболевания (нейроэндокринные опухоли и мелкоклеточный рак легкого) сопутствующие и предшествующие заболевания были зарегистрированы у всех пациентов, включенных в исследования.

Изображения, полученные в результате исследования с препаратом «Октреотид ^{111}In », оценивали на наличие или отсутствие захвата радиофармпрепарата в области нейроэндокринных опухолей, идентифицированных при проведении КТ или УЗИ, а затем сравнивали с морфологическим диагнозом.

Изображения считались положительными, если в области, соответствующей проекции опухоли, наблюдался фокальный захват, который не является характерным для нормального распределения радиофармпрепарата. Изображения считались отрицательными в случае отсутствия очагов гиперфиксации радионуклида.

На планарных сцинтиграммах и трансаксиальных срезах, полученных с помощью метода ОФЭКТ, проводилась количественная оценка уровня накопления «Октреотида ^{111}In » в очагах гиперфиксации по отношению к области интактной ткани. Для принятия положительного заключения КДН должен быть не менее 120 %.

На рисунках 1-3 приведено несколько примеров.

Заключение

В результате клинического исследования была выявлена высокая эффективность применения «Октреотида ^{111}In » в онкологической практике, поскольку именно этот радиофармпрепарат представляет интерес для диагностики и выбора лечения опухолей нейроэндокринной системы.

Радиофармпрепарат «Октреотид ^{111}In » может быть использован для установления рецепторного статуса опухоли с целью прогнозирования клинического эффекта на лечение «Октреотида-депо».

Литература

1. Егоров А. В., Кузин Н. М., Ветшев П. С. и др. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонпродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. // Хирургия. 2005. № 9.

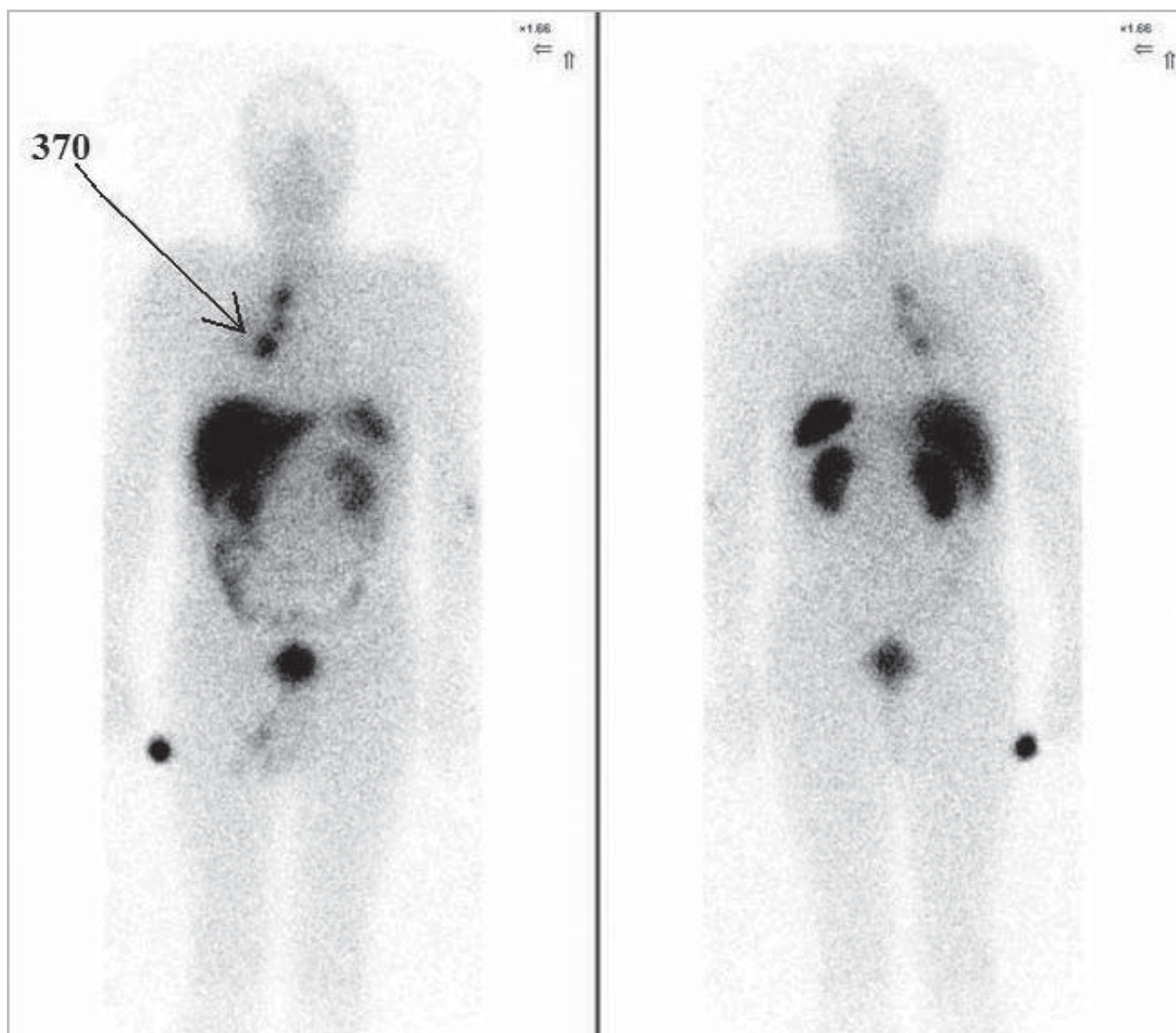
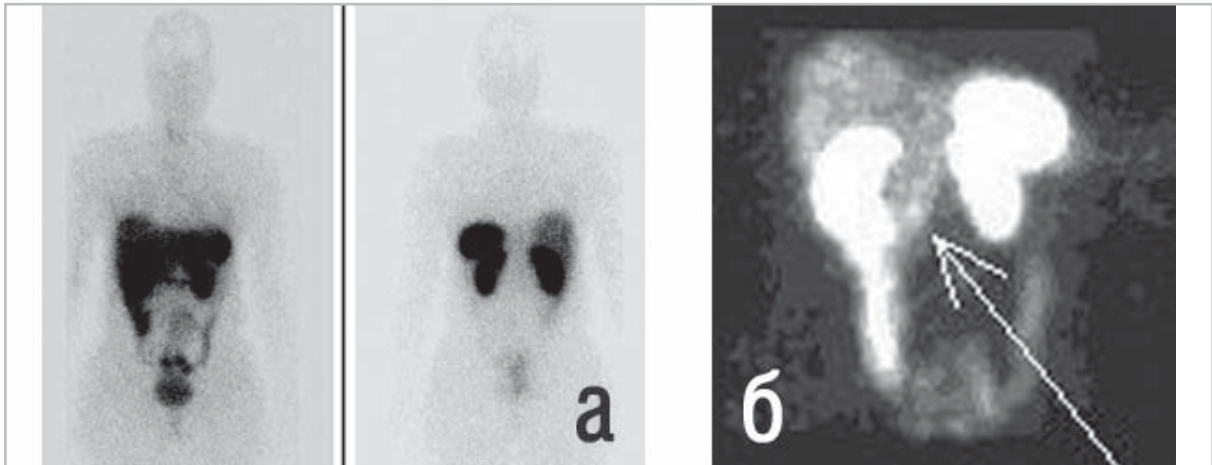


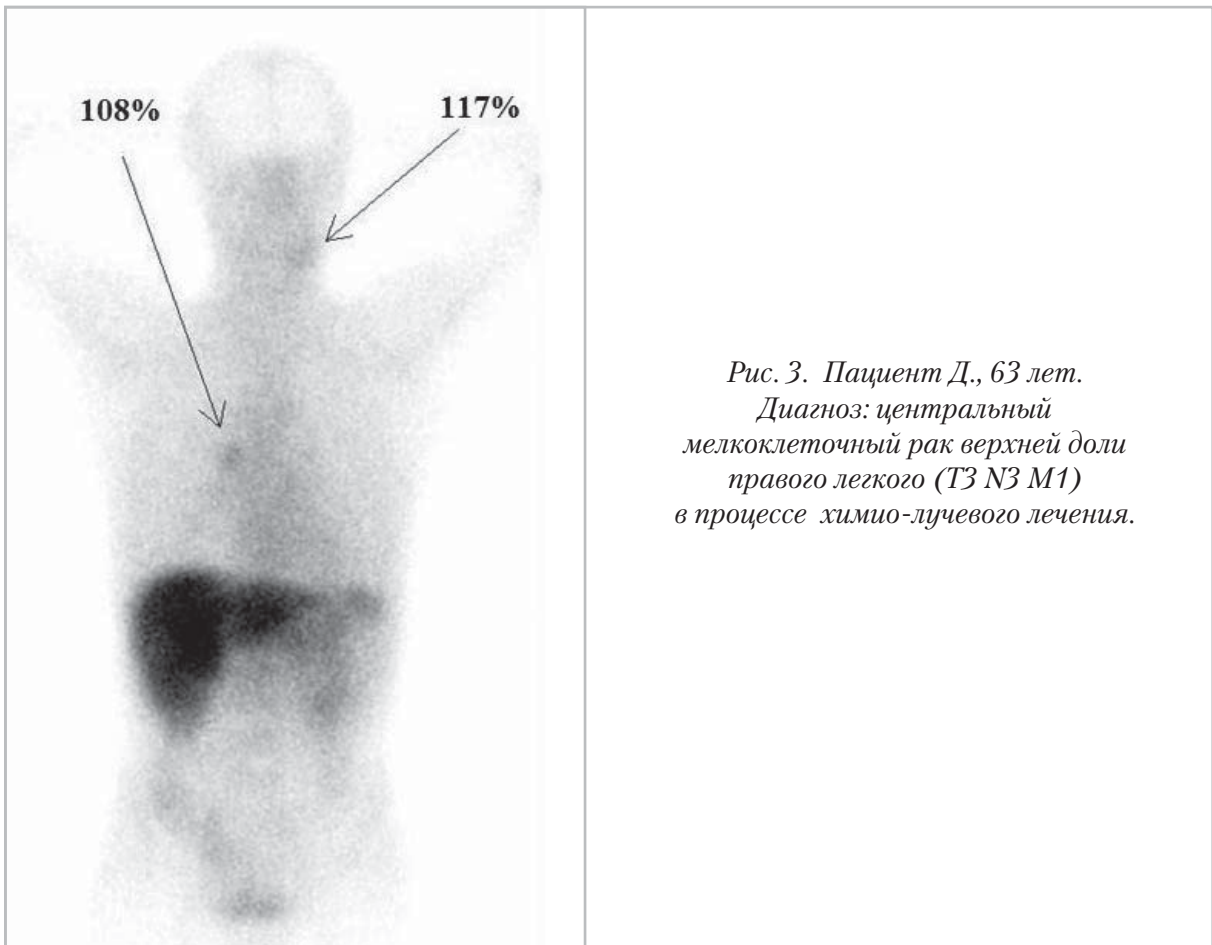
Рис. 1. Пациент Б., 66 лет.

Диагноз: центральный рак верхней доли правого легкого с метастазами во внутригрудные лимфатические узлы.

2. Янкин А. В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. // Практическая онкология, 2005. Т. 6 № 4. С 227-233.
3. Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Павлова М. Г. и др. Клиническое наблюдение АКТГ-эктопированного синдрома. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, 2006; (9):63-5.
4. Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy*, 2001, 47 (Suppl 2): 1-29.
5. De Herder W.W., Lamberts S. W. J., Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic users. *Cur. Opin. Oncology*, 2002. v. 14, p. 53-57.



*Рис. 2. Преимущество визуализации очага гиперфиксации РФП методом ОФЭКТ по сравнению с планарным режимом пациентки В., 35 лет, с подозрением на очаговое поражение поджелудочной железы:
а – планарные сцинтиграммы;
б – сцинтиграмма, выполненная в режиме ОФЭКТ.*



*Рис. 3. Пациент Д., 63 лет.
Диагноз: центральный мелкоклеточный рак верхней доли правого легкого (Т3 N3 M1) в процессе химио-лучевого лечения.*

6. John M. et al. Positiv somatostatin receptor scintigraphy correlates with the presents of somatostatin receptor subtype 2. Gut, 1996; 38; 33-39.
7. Krenning TP. et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. Lancet, 1989; 1; 242-244.
8. Behr T.M. et al. Imaging tumors with peptide-based radioligands. Q. Nucl. Med., 2001,45(2). P. 189-200.
9. Anderson P. et al. Internalisation of indium-111 into-DTPA-D-Phel-octreotide. J. Nucl. Med., 1996; 37; 2002-2006.

**Обращаем внимание специалистов
по педиатрической радиологии на три серьезные статьи
последнего времени:**

1. В. Н. Макаренко и Л. А. Юрпольская. «Компьютерная томография в диагностике врожденных пороков сердца у детей». Вестник Российской Академии медиц. наук (2009, №3, С. 6-15);
2. Chantale Lapierre et al. «Segmentale Approach to Imaging of Congenital Heart Disease». RadioGraphics (2010, 30:385-395);
3. Rajesh Krishnamurthy «Neonatal cardiac imaging». Pediatric Radiology (2010, V.40. Nu 4. P.518-527).

В этих статьях отражены новейшие данные по рентгенографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансным исследованиям детей разного возраста с врожденными заболеваниями сердца.