

Радионуклидная тераностика злокачественных образований

В.И. Чернов^{1, 2}, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики;

О.Д. Брагина^{1, 2}, к. м. н., мл. науч. сотр.;

И.Г. Синилкин^{1, 2}, к. м. н., ст. науч. сотр.;

А.А. Медведева^{1, 2}, к. м. н., ст. науч. сотр.;

Р.В. Зельчан^{1, 2}, к. м. н., врач-радиолог

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,

Кооперативный пер., 5, Томск, 634050, Российская Федерация;

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,

пр-т Ленина, 30, Томск, 634050, Российская Федерация

Radionuclide teranostic of malignancies

V.I. Chernov^{1, 2}, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Innovation, Head of the Nuclear Medicine Department;

O.D. Bragina^{1, 2}, MD, PhD, Junior Researcher;

I.G. Sinilkin^{1, 2}, MD, PhD, Senior Researcher;

A.A. Medvedeva^{1, 2}, MD, PhD, Senior Researcher;

R.V. Zel'chan^{1, 2}, MD, PhD, Radiologist

¹ Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Kooperativnyy pereulok, 5, Tomsk, 634050, Russian Federation;

² National Research Tomsk Polytechnic University, prospekt Lenina, 30, Tomsk, 634050, Russian Federation

В данном обзоре представлена основная информация, касающаяся относительно нового перспективного направления, получившего название «тераностика», рассматриваются его главные принципы. Особое внимание уделено изучению подходов при выборе наиболее целесообразных для решения соответствующих диагностических и терапевтических задач радиоизотопов. Также представлены основные направления работы с моноклональными антителами и их использования в радионуклидной тераностике.

Ключевые слова: персонализированная медицина; тераностика; радиоизотопы; моноклональные антитела; рецепторы эпидермального фактора роста; злокачественные образования.

Для цитирования: Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В. Радионуклидная тераностика злокачественных образований. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 306–13. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-306-313

Для корреспонденции: Чернов Владимир Иванович; E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru

This review shows some basic information regarding the relatively new and one of the promising areas, called "theranostics" and also discusses its basic principles. Special attention is paid to the study of approaches in selecting the most appropriate in the application of radioisotopes for solutions appropriate diagnostic and therapeutic applications. Also presented the main directions in the work with monoclonal antibodies and their use in radionuclide theranostics.

Index terms: personalized medicine; theranostics; radioisotopes; monoclonal antibodies; receptors of epidermal growth factor; malignancies.

For citation: Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V. Radionuclide teranostic of malignancies. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (5): 306–13 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-306-313

For correspondence: Vladimir I. Chernov; E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru

Information about authors:

Chernov V.I., <http://orcid.org/0000-0002-5524-9546>

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

Sinilkin I.G., <http://orcid.org/0000-0001-6351-6408>

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

Zel'chan R.V., <http://orcid.org/0000-0002-4568-1781>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 14 September 2015

Accepted 26 November 2015

Введение

Впервые термин «персонализированная медицина» был введен в 1998 г. в монографии R.R. Jain «Personalized Medicine» и на сегодняшний день, согласно определению Совета по развитию науки и техники при президенте США от 2008 г., под ним подразумевают «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента для выделения субпопуляции, отличающейся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или ответу на конкретное лечение» [1].

Персонализированная медицина включает следующие основные направления [2]:

- предсказание вероятности возникновения того или иного заболевания, основанное на генетических данных, с последующей разработкой индивидуальной профилактической схемы [3];

- персонализированная диагностика заболевания с учетом индивидуальных показателей пациента с последующим сохранением биоматериала в течение всей его жизни [4];

- определение тактики лечения пациента с учетом его индивидуальных показателей [5];

- индивидуальный подбор лекарственных средств, учитывающий результаты генетического анализа и терапевтического лекарственного мониторинга [6].

К наиболее стремительно развивающимся направлениям персонализированной медицины относится тераностика, которая базируется (комбинирует) на таких понятиях, как «терапия» и «диагностика», а также включает последующую оценку течения заболевания [7]. Использование данного подхода способствует выделению из общей группы определенной категории больных, у которых с учетом их «молекулярного профиля» с наибольшей вероятностью отмечался бы ответ на проводимое лечение, и да-

ет неоспоримые преимущества в планировании и оптимизации тактики ведения каждого конкретного пациента, а также для экономики здравоохранения [8]. Наиболее ярким примером представляется использование таргетного препарата герцептин, являющегося «золотым стандартом» в терапии больных HER2/неу-позитивным раком молочной железы [9]. При этом на первом этапе определяется наличие/отсутствие гиперэкспрессии этого рецептора на поверхности опухолевой клетки, а на втором (при наличии экспрессии соответственно) проводится лечение [10, 11]. Клинические исследования продемонстрировали, что проведение таргетной терапии герцептином у больных HER2-положительным раком молочной железы значительно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также оказывает менее выраженные побочные эффекты по сравнению со стандартными схемами химиотерапии [12, 13].

Радионуклидная тераностика

В настоящее время молекулярная визуализация активно используется для неинвазивного выявления специфических опухолевых мишеней с применением радиоизотопов (гамма- или позитронные излучатели), замена которых на радионуклиды, испускающие альфа-частицы, бета-частицы или оже-электроны, превращает «диагностические» агенты в мощные терапевтические [14]. Интересен тот факт, что понятие «диагностических/терапевтических» пар не является абсолютно новой концепцией в ядерной медицине [15, 16]. Например, уже более 60 лет для диагностики и проведения радиоиммунотерапии (РИТ) рака щитовидной железы активно используется пара $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ [17]. Относительно недавно этот принцип был применен в отношении нейроэндокринных опу-

холей с использованием пары ^{68}Ga -DOTATATE (ПЭТ-визуализация)/ ^{177}Lu -DOTA-октреотид (РИТ), которые успешно используются во многих ядерных медицинских центрах [18]. Несколько доклинических исследований, доказывающих правильность концепции, продемонстрировали пригодность в качестве мишени для визуализации и проведения радиоиммунотерапии внеклеточного меланина. По результатам Ia/Ib фаз клинических исследований использование меланина, связанного с меченым ^{188}Re 6D2-моноклональным антителом (мкАТ), хорошо переносилось, демонстрировало незначительную гематологическую токсичность и сопровождалось улучшением показателей выживаемости пациентов [19, 20].

Интегриновые рецепторы, особенно $\alpha v \beta 3$, также рассматриваются в качестве мишеней для диагностики и проведения антиангиогенной терапии. Первым интегринспецифическим препаратом для ПЭТ с целью неинвазивной визуализации опухолевого ангиогенеза в клинических исследованиях был мономерный ^{18}F -галакто-RGD, который продемонстрировал хороший опухолевый захват и удовлетворительные фармакокинетические характеристики. Второе поколение мультимерных интегринсвязывающих компонентов имеет более высокое биораспределение и используется для проведения РИТ [21]. Результаты лечения опухолевого процесса у мышей комплексами с изучаемыми компонентами, мечеными ^{111}In и ^{90}Y , продемонстрировали уменьшение опухолевого роста. Единственным ограничением для вводимой дозы послужила высокая аккумуляция мультиметрических RGD-пептидов в селезенке, печени и почках. Эта проблема была решена путем введения дополнительных линкеров Gly3 и PEG4, что позволило расширить диапазон и специфичность тераностических подходов, зна-



Рис. 1. Структура радиоиммуноконъюгата и его действие на опухолевую клетку

чительно улучшив терапевтическую эффективность противоопухолевых препаратов [22].

Особенности выбора радиоизотопа

Радиофармпрепараты, использующиеся как для визуализации опухолевого поражения, так и для терапевтической доставки токсического агента, представляют собой соединения радиоизотопа, запускающего механизм распада (чаще металлического радионуклида), с антителом при помощи хелата (рис. 1) [23].

Выбор радиоизотопа для проведения диагностических манипуляций практически не вызывает сомнений, здесь преимущество отдается использованию препаратов на основе комплексов ^{99m}Tc (табл. 1) [24].

Использование же радионуклидов для проведения РИТ обычно зависит от множества факторов, включающих пролиферативную активность опухоли, период полураспада, особенности излучения, а также размера опухолевого узла, подлежащего терапевтическому воздействию [25]. В частности, известно, что высокоэнергетические β -излучатели (например, ^{90}Y) более пригодны для терапии опухолей большого размера, а среднеэнергетические β -излучатели (например, ^{131}I и ^{177}Lu), напротив, более эффективны в отношении небольших опухолей. В некоторых случаях устранение или сведение к минимуму побочных токсичес-

Таблица 1

Радиоизотопы для проведения радионуклидной диагностики

Радиоизотоп	$T_{1/2}$	Энергия, МэВ	Тип распада
^{51}Cr	27,7 сут	0,320	ЭЗ
^{59}Fe	44,5 сут	1,099 1,291	β -излучение
^{81m}Kr	13,1 с	0,190	ИП
^{99m}Tc	6,01 ч	0,140	ИП
^{111}In	2,8 сут	0,171 0,245	ЭЗ
^{123}I	13,27 ч	0,159	ЭЗ
^{125}I	60,14 сут	0,035	ЭЗ
^{131}I	8,04 сут	0,284 0,364 0,637	β -излучение
^{133}Xe	5,24 сут	0,081	β -излучение
^{201}Tl	72,912 ч	0,135 0,167	ЭЗ

Примечание. ИП – изомерный переход; ЭЗ – электронный захват.

ких эффектов определяет оптимальную энергию [26]. Немаловажным при выборе терапевтического изотопа для моноклональных антител является время его циркуляции в организме, поскольку использование радионуклида со слишком коротким периодом полураспада может привести к избыточному накоплению препарата в нормальных тканях без достижения таргетной мишени. С другой стороны, малые молекулы и пептиды, быстро элиминирующиеся из кровяного русла, должны быть соединены

с короткоживущим радиоизотопом для достижения максимальной дозы в области терапевтического интереса [27].

Дозы, необходимые для уничтожения опухолевых клеток, в значительной степени зависят от конкретного типа рака, подлежащего лечению (например, его радиочувствительность), размера опухоли, ее локализации, типа излучения частиц (α -частицы, β -частицы и оже-электроны), энергии частиц радионуклидов (особенно для β -частиц или электронов высоких энергий) (табл. 2) [28].

Таблица 2

**Радиоизотопы,
наиболее часто используемые
для проведения РИТ**

Радиоизотоп	$T_{1/2}$	Энергия, МэВ
<i>β-Излучатели</i>		
^{67}Cu	2,6 сут	0,58
^{90}Y	2,7 сут	2,28
^{131}I	8,0 сут	0,61
^{177}Lu	6,7 сут	0,50
^{186}Re	3,7 сут	1,07
^{188}Re	16,9 ч	2,12
<i>α-Излучатели</i>		
^{211}At	7,2 ч	6,8
^{213}Bi	46 мин	8,3
^{225}Ac	10,0 сут	6,0–8,0
<i>Оже-электроны</i>		
^{125}I	59,4 сут	
Оже-L		0,0032
Оже-K		0,023

**Современные
направления использования
моноклональных антител**

На протяжении длительного периода времени исследователи уделяют внимание изучению рецепторов семейства эпидермального фактора роста (EGFR = ErbB1/HER1; ErbB2/HER2; ErbB3/HER3; ErbB4/HER4), гиперэкспрессия которых отмечается у больных с различными локализациями злокачественных образований, что позволяет успешно использовать их в качестве мишеней для диагностики и селективного воздействия на опухоль [9].

К наиболее изученным опухолевым антигенам относится поверхностный рецептор HER2/neu, повышенный уровень которого отмечается на поверхности опухолевых клеток при раке легкого, яичников и молочной железы и ассоциируется с агрессивным течением заболевания и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Для воздействия на данный антиген разработан целый ряд моноклональных антител, пригодных для применения в диагностических и терапевтических целях [29]. Наиболее ярким примером при

этом является гуманизированное мкАТ трастузумаб (герцептин), использование которого эффективно у 30% больных операбельным раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu [30].

В настоящее время продолжают изучение возможностей РИТ и создание новых радио-конъюгатов, направленных против HER2/neu. В частности, Н. Song et al. изучали эффективность меченных радионуклидами антител у HER2/neu-позитивных трансгенных мышей в терапии метастатического рака молочной железы [33]. Всем мышам с гиперэкспрессией HER2/neu внутрисердечно или внутривенно вводилась клеточная линия опухоли молочной железы NT2.5. В результате внутрисердечного введения отмечалась диссеминация процесса в печень, селезенку и кости, при внутривенном введении опухолевые клетки обнаруживались в легких [32]. В дальнейшем всем мышам выполнялась РИТ с использованием меченных ^{213}Bi крысиных антител к HER2/neu, при этом, несмотря на улучшение показателей выживаемости (28 дней против 41 дня в контрольной группе), полученные результаты не имели статистической достоверности. При сравнении эффективности РИТ с применением меченных ^{225}Ac -, ^{213}Bi - и ^{90}Y -крысиных антител к HER2/neu в моделях с метастатическим поражением легких оказалось, что меченные ^{225}Ac -антитела значительно чаще улучшали показатели выживаемости по сравнению с мечеными ^{213}Bi - и ^{90}Y -антителами, при этом полная регрессия опухолевого процесса наблюдалась у 67% животных [33].

В исследовании N. Abbas et al. проводилось изучение радиоиммуноконъюгата ^{227}Th -трастузумаба на ксенографтных мышиных моделях рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu [34]. При этом у мышей, получивших исследуемый препарат, отмечалось улучшение

показателей общей выживаемости ($p < 0,0001$) по сравнению с группами контроля (получавшими физиологический раствор или немеченый трастузумаб в дозах от 20 до 250 мг).

Другим представителем семейства эпидермального фактора роста является EGFR1, гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности опухолевых клеток карцином желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, легких, органов репродуктивного тракта, молочной железы, меланом, глиобластом, а также при раке щитовидной железы, что чаще ассоциируется с агрессивным течением опухолевого процесса и неблагоприятным прогнозом [35]. При этом продолжают попытки создания новых радиоиммуноконъюгатов на основе одного из наиболее часто применяемых препаратов – цетуксимаба. Согласно оценке состояния экспрессии EGFR1, цетуксимаб метится различными радиоизотопами. Использование комбинации цисплатина и ^{64}Cu -DOTA-цетуксимаба в мышинных моделях с колоректальным раком привело к улучшению показателей выживаемости по сравнению с контрольной группой [36]. В исследовании D. Rades et al. применение комбинации ^{131}I -цетуксимаба с терапевтическим цетуксимабом у больных немелкоклеточным раком легких с метастазами в головной мозг привело к их уменьшению в процессе лечения [37].

Исследования аналогичного характера ведутся и в отношении сочетанного использования РИТ с антиангиогенными таргетными препаратами. Интерес к ним в рамках радиоиммунотерапии был обусловлен удовлетворительными результатами, полученными при их комбинации с химиотерапией, что приводило к улучшению доставки и распределения терапевтических агентов [38].

Применение нескольких антиангиогенных агентов продемонстрировало улучшение эффек-

тивности РИТ [14]. Так, проведение антиангиогенной терапии улучшало эффективность использования ^{131}I -A7 (антитело против колоректального рака), что подтверждалось уменьшением опухолевого роста в ксенографтных моделях и увеличением показателей выживаемости при наличии метастатического поражения печени [39]. Использование бевацизумаба перед проведением РИТ с ^{131}I -F(ab)2 фрагментом анти-СЕА-антитела значительно увеличило время удвоения опухоли (с 87 ± 25 до 127 ± 5 дней), без изменения показателей токсичности [40]. Последующее более тщательное исследование той же самой группы продемонстрировало преимущество совместного использования талидомида и СОВО11 (ингибитор VEGF) в плане улучшения эффективности СЕА-направленной РИТ при больших и малых размерах опухоли [41].

Концепция «предварительного прицеливания»

Основной принцип радионуклеотерапии заключается в селективной доставке цитотоксической дозы радиации к опухолевой клетке, длительном дозируемом воздействии создаваемого частицей излучения в опухоли без вовлечения в процесс нормальных окружающих тканей [42].

Использование антитела, меченного изотопом с помощью прямого метода, обычно отличается медленной фармакокинетикой, что обуславливает длительное пребывание препарата в кровяном русле и обеспечивает оптимальное накопление мкАТ в опухоли. С другой стороны, это является причиной длительной циркуляции меченого антитела и в нормальных окружающих тканях.

Неоспоримый прогресс в технологии рекомбинантных ДНК обусловил создание нового класса рекомбинантных биспецифических антител, а также разра-

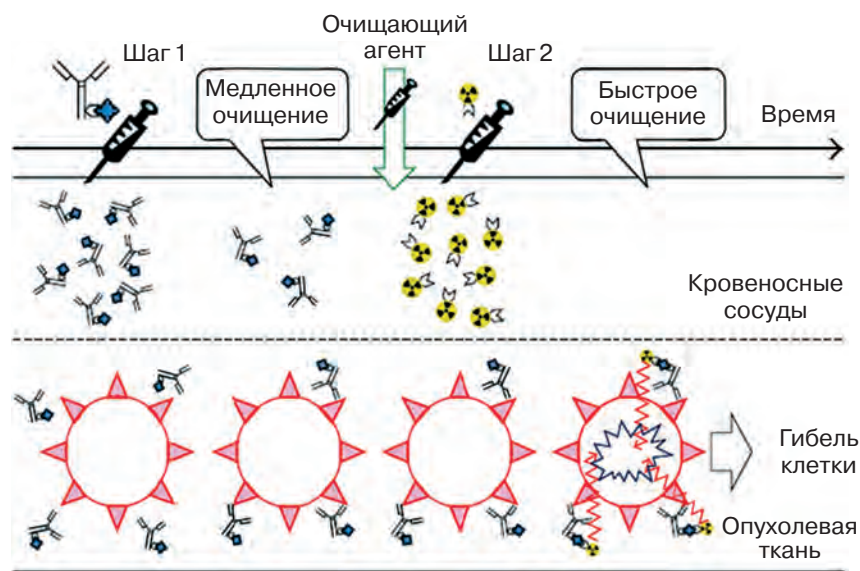


Рис. 2. Схематическое изображение концепции «предварительного прицеливания»

ботку на их основе новой концепции, названной «pretargeting» — «предварительное мечение», при использовании которой в первую фазу внутривенно вводятся немеченные биспецифические антитела, а после их накопления в опухолевой ткани вводится радионуклид. Радионуклиды связаны с относительно малой молекулой, что способствует их быстрой элиминации из кровотока, максимальной аккумуляции в опухолевой ткани и тем самым минимизации накопления в нормальных окружающих тканях [43]. При этом данный лиганд должен быстро распространяться по организму и связываться с предварительно локализованными в опухолевой ткани антителами, в то время как свободный (несвязанный) радионуклид выводится из организма (преимущественно через почки) за достаточно небольшой промежуток времени (рис. 2).

Преимущества данного подхода неоспоримы и обусловлены, с одной стороны, безопасностью для пациента по сравнению с введением меченых антител (быстрая элиминация из кровотока и уменьшение «фонового» облучения здоровых тканей), а с другой — применение высоко-

аффинных низкомолекулярных агентов позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность радиоиммунной локализации [44].

Таким образом, продолжающиеся исследования привели к существенному развитию и распространению такого перспективного направления, как тераностика. В настоящее время продолжается поиск новых целевых мишеней, расширяется спектр используемых моноклональных антител, ведется разработка радиофармпрепаратов, что в будущем позволит значительно улучшить диагностические и терапевтические возможности ядерной медицины на этапах лечения злокачественных образований различных локализаций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2011; 12: 217–44.

2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник РАМН*. 2012; 12: 4–12.
3. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat. Med.* 2012; 18: 312–26.
4. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol. Diagn. Ther.* 2011; 15: 53–5.
5. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N. Biotechnol.* 2012; 29 (Suppl. 6): 656–64.
6. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *Pharm. J.* 2004; 273: 153–5.
7. Idée J.M., Louguet S., Ballet S., Corot C. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint. *Quant Imaging Med. Surg.* 2013; 3 (Suppl. 6): 292–7.
8. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug. Chem.* 2011; 22: 1879–903.
9. Полянский О.Л., Лебедево Е.Н., Деев С.М. ERBB онкогены – мишени моноклональных антител. *Биохимия*. 2012; 77 (Приложение 3): 289–311.
10. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S., Wardley A., Conte P., Miles D. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1138–44.
11. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M., Rugo H., Sledge G., Koehler M. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1124–30.
12. Boussen H., Cristofanilli M., Zaks T., DeSilvio M., Salazar V., Spector N. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3248–55.
13. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y., Jiang Z., Paridaens R., Tan A.R. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1301–7.
14. Laverman P., Sosabowski J.K., Boerman O.C., Oyen W.J. Radiolabelled peptides for oncological diagnosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (Suppl. 1): 78–92.
15. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Том 1. Томск: STT; 2010.
16. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Назаров А.А., Борисова О.А. Варианты системной лучевой терапии в лечении метастатического поражения скелета. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012; 6: 30–4.
17. Denoye D., Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer. *J. Mol. Imaging Dynam.* 2013; 4 (Suppl. 1): 1–2.
18. Baum R.P., Kulkarni H.R. Theranostics: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the bad berka experience. *Theranostics*. 2012; 2: 437–47.
19. Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy. *Cancer Imaging*. 2010; 10: 83–91.
20. Jandl T., Revskaya E., Jiang Z., Bryan R.A., Casadevall A., Dadachova E. Complement dependent cytotoxicity of an antibody to melanin in radioimmunotherapy of metastatic melanoma. *Immunotherapy*. 2013; 5: 357–64.
21. Beer A.J., Haubner R., Sarbia M., Goebel M., Luderichs S., Grosu A.L. et al. Positron emission tomography using [18F] Galacto-RGD identifies the level of integrin alpha(v)beta3 expression in man. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 3942–9.
22. Janssen M.L., Oyen W.J., Dijkgraaf I., Massuger L.F., Frielink C., Edwards D.S. et al. Tumor targeting with radiolabeled alpha(v)beta(3) integrin binding peptides in a nude mouse model. *Cancer Res.* 2002; 62: 6146–51.
23. Sharkey R.M., Goldenberg D.M. Cancer radioimmunotherapy. *Immunotherapy*. 2011; 3 (Suppl. 3): 349–70.
24. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: МЭИ; 2014.
25. Cutler C.S., Hennkens H.M., Si-say N., Huclier-Markai S., Jurisson S.S. Radiometals for combined imaging and therapy. *Chem. Rev.* 2013; 113 (Suppl. 2): 858–83.
26. Lin F.I., Iagaru A. Current concepts and future directions in radioimmunotherapy. *Cur. Drug Discov. Technol.* 2010; 7 (Suppl. 4): 253–62.
27. Farrokhi S., Ravanbod M.R., Amiri S., Nabipour I., Assadi M. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer. *Iran J. Nucl. Med.* 2012; 20 (Suppl. 1): 45–53.
28. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies. *Sci. World J.* 2014; 14: 1–10.
29. Wilken J.A., Mailhe N.J. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1210: 53–65.
30. Chen K.T., Lee T.W., Lo J.M. In vivo examination of (188) Re(I)-tricarboxyl-labeled trastuzumab to target HER2-overexpressing breast cancer. *Nucl. Med. Biol.* 2009; 36 (Suppl. 4): 355–61.
31. Rasanesh S., Rajabi H., Babaei M.H., Doha F.J. 177Lu labeling of Herceptin and preclinical validation as a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer. *Nucl. Med. Biol.* 2010; 37 (Suppl. 8): 949–55.
32. Song H., Hobbs R.F., Vajravelu R., Huso D.L., Esaias C., Apostolidis C. et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter 225Ac: Comparing efficacy with 213Bi and 90Y. *Cancer Res.* 2009; 69 (Suppl. 23): 8941–8.
33. Song H., Shahverdi K., Huso D.L., Esaias C., Fox J., Liedy A. et al. 213Bi (alpha-emitter) – antibody targeting of breast cancer metastases in the neu-N transgenic mouse model. *Cancer Res.* 2008; 68 (Suppl. 10): 3873–80.
34. Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O.S., Borrebak J., Nesland J., Dahle J. Experimental alpha-particle radioimmunotherapy of breast cancer using 227Th-labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab. *EJNMMI Research*. 2011; 1: 1–12.
35. Agulnik M. New approaches to EGFR inhibition for locally advanced or metastatic squamous

- cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Med. Oncol.* 2012; 29: 2481–91.
36. Sihver W., Pietzsch J., Krause M., Baumann M., Steinbach J., Pietzsch H.-J. Radiolabeled cetuximab conjugates for EGFR targeted cancer diagnostics and therapy. *Pharmaceuticals*. 2014; 7: 311–38.
 37. Rades D., Nadrowitz R., Buchmann I., Hunold P., Noack F., Schild S.E. et al. Radiolabeled cetuximab plus whole-brain irradiation (WBI) for the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Strahlenther. Onkol.* 2010; 186: 458–62.
 38. Heskamp S., Boerman O.C., Molkenboer-Kueneen J.D., Oyen W.J., van der Graaf W.T., van Laarhoven H.W. et al. Bevacizumab reduces tumor targeting of antiepidermal growth factor and anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibodies. *Int. J. Cancer*. 2013; 133 (Suppl. 2): 307–14.
 39. Kinuya S., Yokoyama K., Koshida K., Mori H., Shiba K., Watanabe N. et al. Improved survival of mice bearing liver metastases of colon cancer cells treated with a combination of radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2004; 31: 981–5.
 40. Salaun P.Y., Bodet-Milin C., Frampas E., Oudoux A., Sai-Maurel C., Faivre-Chauvet A. et al. Toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and bevacizumab in a mouse model of medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2010; 116: 1053–8.
 41. Kraeber-Bodere F., Bodet-Milin C., Niaudet C., Sai-Maurel C., Moreau A., Faivre-Chauvet A. et al. Comparative toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy in carcinoembryonic antigenexpressing medullary thyroid cancer xenograft. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 624–31.
 42. Баклаушев В.П., Павлов К.А., Чехонин В.П. Моноклональные антитела в диагностике низкодифференцированных лимфом. *Биомедицинская химия*. 2009; 2: 140–54.
 43. Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S., Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Current Radiopharm.* 2013; 6 (Suppl. 2): 57–71.
 44. Boerman O.C., van Schaijk F.G., Oyen W.J.G., Corstens F.H. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer: progress step by step. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (Suppl. 3): 400–11.
 45. Семенова А.И. Основные принципы системной терапии Her-2-позитивного рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11 (4): 239–46.
 46. Pastuskovas C.V., Mundo E.E., Williams S.P., Nayak T.K., Ho J., Ulufatu S. et al. Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model. *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11 (Suppl. 3): 752–62.
- ### References
1. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2011; 12: 217–44.
 2. Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskiy S.A. Personalized medicine: current situation and prospects. *Byulleten' RAMN (Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences. Russian journal)*. 2012; 12: 4–12 (in Russ.).
 3. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat. Med.* 2012; 18: 312–26.
 4. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol. Diagn. Ther.* 2011; 15: 53–5.
 5. Hodgson D.R., Wellings R., Harbison C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N. Biotechnol.* 2012; 29 (Suppl. 6): 656–64.
 6. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *Pharm. J.* 2004; 273: 153–5.
 7. Idée J.M., Louguet S., Ballet S., Corot C. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint. *Quant Imaging Med. Surg.* 2013; 3 (Suppl. 6): 292–7.
 8. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug. Chem.* 2011; 22: 1879–903.
 9. Polyanskiy O.L., Lebedenko E.N., Deev S.M. ERBB oncogenes as targets for monoclonal antibodies. *Biokhimiya (Biochemistry. Russian journal)*. 2012; 77 (Suppl. 3): 289–311 (in Russ.).
 10. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S., Wardley A., Conte P., Miles D. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1138–44.
 11. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M., Rugo H., Sledge G., Koehler M. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1124–30.
 12. Boussen H., Cristofanilli M., Zaks T., DeSilvio M., Salazar V., Spector N. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3248–55.
 13. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y., Jiang Z., Paridaens R., Tan A.R. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1301–7.
 14. Laverman P., Sosabowski J.K., Boerman O.C., Oyen W.J. Radiolabelled peptides for oncological diagnosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012; 39 (Suppl. 1): 78–92.
 15. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. National guide on radionuclide diagnostics. Tomsk: STT; 2010; 1 (in Russ.).
 16. Fomin D.K., Tararukhina O.B., Nazarov A.A., Borisova O.A. Possible systemic radiotherapy in the treatment of skeletal metastatic lesions. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2012; 6: 30–4 (in Russ.).
 17. Denoye D., Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer. *J. Mol. Imaging Dynam.* 2013; 4 (Suppl. 1): 1–2.
 18. Baum R.P., Kulkarni H.R. Theranostics: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the bad berka experience. *Theranostics*. 2012; 2: 437–47.
 19. Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine

- malignancy. *Cancer Imaging*. 2010; 10: 83–91.
20. Jandl T., Revskaya E., Jiang Z., Bryan R.A., Casadevall A., Dadachova E. Complement dependent cytotoxicity of an antibody to melanin in radioimmunotherapy of metastatic melanoma. *Immunotherapy*. 2013; 5: 357–64.
 21. Beer A.J., Haubner R., Sarbia M., Goebel M., Luderschmidt S., Grosu A.L. et al. Positron emission tomography using [¹⁸F] Galactose-RGD identifies the level of integrin $\alpha(v)\beta3$ expression in man. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 3942–9.
 22. Janssen M.L., Oyen W.J., Dijkgraaf I., Massuger L.F., Frielink C., Edwards D.S. et al. Tumor targeting with radiolabeled $\alpha(v)\beta3$ integrin binding peptides in a nude mouse model. *Cancer Res.* 2002; 62: 6146–51.
 23. Sharkey R.M., Goldenberg D.M. Cancer radioimmunotherapy. *Immunotherapy*. 2011; 3 (Suppl. 3): 349–70.
 24. Kodina G.E., Krasikova R.N. Methods for the preparation of radiopharmaceuticals and radionuclide generator for nuclear medicine. Moscow; 2014 (in Russ.).
 25. Cutler C.S., Hennkens H.M., Sisay N., Huclier-Markai S., Jurisson S.S. Radiometals for combined imaging and therapy. *Chem. Rev.* 2013; 113 (Suppl. 2): 858–83.
 26. Lin F.I., Iagaru A. Current concepts and future directions in radioimmunotherapy. *Cur. Drug Discov. Technol.* 2010; 7 (Suppl. 4): 253–62.
 27. Farrokhi S., Ravanbod M.R., Amiri S., Nabipour I., Assadi M. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer. *Iran J. Nucl. Med.* 2012; 20 (Suppl. 1): 45–53.
 28. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies. *Sci. World J.* 2014; 14: 1–10.
 29. Wilken J.A., Maihle N.J. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1210: 53–65.
 30. Chen K.T., Lee T.W., Lo J.M. In vivo examination of (188) Re(I)-tricarboxyl-labeled trastuzumab to target HER2-overexpressing breast cancer. *Nucl. Med. Biol.* 2009; 36 (Suppl. 4): 355–61.
 31. Rasaneh S., Rajabi H., Babaei M.H., Daha F.J. 177Lu labeling of Herceptin and preclinical validation as a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer. *Nucl. Med. Biol.* 2010; 37 (Suppl. 8): 949–55.
 32. Song H., Hobbs R.F., Vajravelu R., Huso D.L., Esaias C., Apostolidis C. et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter 225Ac: Comparing efficacy with 213Bi and 90Y. *Cancer Res.* 2009; 69 (Suppl. 23): 8941–8.
 33. Song H., Shahverdi K., Huso D.L., Esaias C., Fox J., Liedy A. et al. 213Bi (alpha-emitter) – antibody targeting of breast cancer metastases in the neu-N transgenic mouse model. *Cancer Res.* 2008; 68 (Suppl. 10): 3873–80.
 34. Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O.S., Borrebak J., Nesland J., Dahle J. Experimental α -particle radioimmunotherapy of breast cancer using 227Th-labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab. *EJNMMI Research*. 2011; 1: 1–12.
 35. Agulnik M. New approaches to EGFR inhibition for locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Med. Oncol.* 2012; 29: 2481–91.
 36. Sihver W., Pietzsch J., Krause M., Baumann M., Steinbach J., Pietzsch H.-J. Radiolabeled cetuximab conjugates for EGFR targeted cancer diagnostics and therapy. *Pharmaceuticals*. 2014; 7: 311–38.
 37. Rades D., Nadrowitz R., Buchmann I., Hunold P., Noack F., Schild S.E. et al. Radiolabeled cetuximab plus whole-brain irradiation (WBI) for the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Strahlenther. Onkol.* 2010; 186: 458–62.
 38. Heskamp S., Boerman O.C., Molkenboer-Kueneen J.D., Oyen W.J., van der Graaf W.T., van Laarhoven H.W. et al. Bevacizumab reduces tumor targeting of anti-epidermal growth factor and anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibodies. *Int. J. Cancer*. 2013; 133 (Suppl. 2): 307–14.
 39. Kinuya S., Yokoyama K., Koshida K., Mori H., Shiba K., Watanabe N. et al. Improved survival of mice bearing liver metastases of colon cancer cells treated with a combination of radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2004; 31: 981–5.
 40. Salaun P.Y., Bodet-Milin C., Frampas E., Oudoux A., Saï-Maurel C., Faivre-Chauvet A. et al. Toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and bevacizumab in a mouse model of medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2010; 116: 1053–8.
 41. Kraeber-Bodere F., Bodet-Milin C., Niaudet C., Saï-Maurel C., Moreau A., Faivre-Chauvet A. et al. Comparative toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy in carcinoembryonic antigen-expressing medullary thyroid cancer xenograft. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 624–31.
 42. Baklaushchev V.P., Pavlov K.A., Chekhonin V.P. The monoclonal antibody in the diagnosis of high-grade lymphomas. *Biomeditsinskaya Khimiya (Biomedical Chemistry. Russian journal)*. 2009; 2: 140–54 (in Russ.).
 43. Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S., Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Current Radiopharm.* 2013; 6 (Suppl. 2): 57–71.
 44. Boerman O.C., van Schaijk F.G., Oyen W.J.G., Corstens F.H. Pre-targeted radioimmunotherapy of cancer: progress step by step. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (Suppl. 3): 400–11.
 45. Semenova A.I. Basic principles of systemic therapy Her-2 positive breast cancer. *Prakticheskaya Onkologiya (Practical Oncology. Russian journal)*. 2010; 11 (Suppl. 4): 239–46 (in Russ.).
 46. Pastuskovas C.V., Mundo E.E., Williams S.P., Nayak T.K., Ho J., Ulufatu S. et al. Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model. *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11 (Suppl. 3): 752–62.

Поступила 14.09.2015

Принята к печати 26.11.2015