

К. Лиене¹, В. В. Крылов², Т. Ю. Кочетова²

Радионуклидная терапия при метастазах в кости препаратами на основе Re-188

¹ Клиника ядерной медицины, Франкфурт-на-Одере, Германия;
² ФГБУ МРНЦ им. А. Ф. Цыба филиал НМИРЦ Минздрава России, Обнинск

Системная радионуклидная терапия (РНТ) с применением остеотропных препаратов является эффективным методом лечения больных с метастазами в кости и болевым синдромом. В многочисленных работах проанализированы результаты применения различных радиофармпрепаратов (РФП). Показано, что уменьшение боли достигается в 70-80% случаев, причем примерно 20% пролеченных пациентов полностью избавляются от болевого синдрома [12,14]. Особенность генераторного радионуклида Re-188 состоит в том, что он может быть получен непосредственно в клинике в необходимое время, а при соответствующем количестве пациентов его применение может быть экономически наиболее эффективным. Препарат Re-188-HEDP применяется при метастатическом поражении костей, он сходен с другими известными остеотропными РФП по своему обезболивающему действию и параметрам безопасности [2,31,32,34]. Дальнейшие клинические исследования должны быть более сфокусированы на повышении выживаемости. Начало этому пути положено. На небольшой группе пациентов было показано увеличение выживаемости при двукратном введении Re-188-HEDP в сравнении с однократным [7]. В крупном международном исследовании при терапии с применением 6 курсов альфа-излучателя хлорида Ra-223 у больных раком предстательной железы с костными метастазами показано повышение выживаемости на 3,6 месяцев по сравнению с плацебо [33].

В России созданы два РФП на основе Re-188. Re-188-КОЭДФ (Фосфорен) является аналогом Re-188-HEDP. Он показал сходные с ним свойства при клинических исследованиях [2,4,27,58]. Комплекс Re-188-золедроновая кислота (Золерен) является уникальной разработкой, сочетающей в себе терапевтическое действие золедроновой кислоты и радионуклида Re-188 [1].

Ключевые слова: радионуклидная терапия, Re-188-HEDP, Re-188-ОЭДФ, Re-188-золедроновая кислота, клиническая дозиме-

трия, костные метастазы, рак простаты, рак молочной железы

Метастазы в кости – одно из наиболее частых проявлений прогрессирования опухолевого процесса. При аутопсиях обнаруживается высокий процент костных метастазов: у 47-85% больных раком молочной железы, 33-85% — раком простаты, 32-60% — раком легкого [8]. Плохо поддающийся контролю болевой синдром значительно снижает качество жизни пациентов, резко ограничивает их мобильность и отрицательно влияет на выживаемость. При этом значимо повышается потребность больных в паллиативной помощи и медицинском контроле, что в свою очередь, увеличивает расходы на их лечение [46,62]. Возможность достижения длительного и стойкого обезболивания особенно важна для этой категории пациентов.

Механизмы формирования болевого синдрома во всех деталях до конца не выяснены. Имеет значение множество факторов. При остеолитических процессах причиной болей может быть инфильтрирующий рост в матрицу кости и микропереломы [43]. Остеобластические процессы ведут к растяжению надкостницы, что также является физической причиной болей [54]. Большое значение имеют и биохимические факторы. Процессы с участием брадикинина, простагландинов, интерлейкинов, фактора некроза опухолей активно участвуют в формировании болевого синдрома [45,64]. Остеотропные РФП оказывают непосредственное влияние как на физические, так и на биохимические факторы.

Адекватное обезболивание подразумевает под собой длительное применение анальгетиков: нестероидных противовоспалительных средств, слабых и сильных опиоидов, возможно дополнительное назначение трициклических антидепрессантов, антиконвульсантов и нейролептиков. Все эти средства обладают побочными эффектами, которые особенно выражены при длительном применении, у пожилых и ослабленных больных. В то же время отказаться от этих препаратов часто не представляется возможным.

Существенное место в паллиативном лечении больных с множественными метастазами в кости занимают гормоно- и химиотерапия. Гормонотерапия позволяет повысить выживаемость при раке молочной, предстательной, щитовидной железы и при некоторых других заболеваниях [6,13]. После появления таксанов в 1990-е годы существенно возросла роль химиотерапии [5,11,16,22,23,50,56].

Бисфосфонаты стали неотъемлемой частью лечения больных с метастазами в кости, увеличивая время до возникновения ассоциированных со скелетом осложнений [55]. Так применение золедроновой кислоты вызывает достоверное уменьшение количества таких осложнений с 45% до 19% за период наблюдения в 48 нед. [9,42]. Относительно обезболивающего эффекта бисфосфонатов данные противоречивы. Имеются публикации, говорящие как о достоверном уменьшении болей и улучшении качества жизни, так и не подтверждающие этого [15,63]. Дистанционная лучевая терапия может уменьшить боль, снизить риск возникновения патологических переломов и неврологических осложнений, но воздействует локально. При диссеминированном метастатическом поражении требуется воздействие одновременно на множество очагов. Радионуклидная терапия (РНТ) по своей сути является системной лучевой терапией. Фиксация остеотропных РФП не является опухолеспецифичной. Она реализуется в очагах с патологически усиленным минеральным обменом.

РНТ при метастазах в кости

Первый опыт применения РНТ при метастазах в кости относится к 1942 году, когда был использован аналог кальция, хлорид стронция-89 [51]. В 1950 году Friedell et al опубликовали первые результаты лечения с применением фосфора-32 у больных раком молочной железы с метастазами в кости [19]. Однако, ввиду высокой миелотоксичности фосфор-32 в настоящее время находит применение лишь в единичных случаях [17,44]. Наибольшее количество клинических данных накоплено о лечении рака предстательной железы и рака молочной железы. При применении стронция-89 хлорида в общей сложности уменьшение боли достигается в 70% случаев, а полное избавление от боли — в 10-30 % [26,52]. Среди радиоактивно меченных фосфонатов наиболее широкое применение нашли самарий-153-EDTMP и рений-186-HEDP. Здесь эффективность лечения также составляет 70% — 80% без достоверных различий [31] (табл. 1). Паллиативный эффект РНТ (обезболивание, отмена или снижение

доз анальгетиков, улучшение качества жизни) проявляется у 70-80% пациентов, причем примерно 20% пациентов полностью избавляются от болей [32]. В сравнительных исследованиях не наблюдалось значительных различий в обезболивающем эффекте после однократного введения РФП, основанных на разных бета-излучателях, как встраиваемых в костную ткань конкурентно кальцию, например, Sr-89 хлорид, так и доставляемых фосфонатными носителями, например, Sm-186-EDTMP, Re-186-HEDP [35,36]. Из-за того, что большинство исследований направлены на оценку анальгетического эффекта и влияния на качество жизни однократного введения остеотропных РФП, многие склонны рассматривать этот вид лечения в качестве симптоматического и начинают о нем задумываться только на поздней стадии заболевания. Однако, появились исследования, в которых в качестве первичной конечной точки рассматривается повышение выживаемости. Наиболее крупное исследование ALSYMPCA для оценки эффективности 6 введений альфа-излучателя дихлорида Ra-223 при кастрационно-резистентном раке предстательной железы демонстрирует повышение выживаемости на 3,6 мес. по сравнению с плацебо. Имеются наблюдения повышения выживаемости и для бета-излучателей. Так, отмечено повышение выживаемости пациентов при двукратном введении Re-188-HEDP по сравнению с его однократным применением [7].

Одним из факторов, ограничивающих распространение РНТ, особенно в развивающихся странах, являются высокие расходы на РФП. Препараты на основе Re-188 могли бы быть вполне доступными и экономически целесообразными при интенсивном использовании генераторов. В перспективе они должны стать неотъемлемой частью современной ядерной медицины, как и ^{99m}Tc в радионуклидной диагностике [25].

Новые возможности открывает комбинация РНТ с другими методами, такими как химиотерапия или дистанционная лучевая терапия [57,61]. В особых случаях при высокодозной РНТ может использоваться трансплантация стволовых клеток [47]. Следующими шагом в лечении могли бы быть комбинации с таргетными терапевтическими агентами, например, с антагонистами эндотелина-1, остеопротегерином (ингибирующим остеокластогенез фактором), трансформирующим фактор роста бета (TGFβ mAbs) или ингибиторами факторов роста фибробластов FGF [10,18,21,24,53]. Развитие РНТ предполагает расширение ее возможностей от обезболивающей терапии к терапии, направленной на подавление опухолевого роста и увеличение выживаемости.

Генератор Вольфрам-188/Рений-188 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$)

Генератор вольфрам-188/рений-188 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$) позволяет получать ^{188}Re непосредственно в клинике. Рений-188 — дочерний нуклид, образующийся при распаде ^{188}W , который, в свою очередь, является реакторным продуктом с физическим периодом полураспада ($T_{1/2}$) 69 дней. Это дает возможность использовать генератор для приготовления РФП до 6 месяцев при достаточно высокой исходной активности. Среди производителей генераторов $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ наиболее известны Oak Ridge National Laboratory (ORNL) (Окридж, США), Polatom (Польша), ИТМ, Мюнхен (Германия), IReFleurus (Бельгия), ФЭИ (Обнинск, Россия) [65]. Изотоп Re-188 имеет период полураспада 17 часов и максимальную энергию бета-излучения до 2,12 МэВ. Высокая энергия бета-частиц обеспечивает среднюю глубину их проникновения 3,1 мм, максимально до 10,4 мм. Благодаря таким параметрам излучения, бета-частицы могут достигать опухолевых клеток, расположенных в нескольких миллиметрах от зоны фиксации изотопа. Гамма-излучение мощностью 159 keV (15%) позволяет проводить сцинтиграфию костей высокого качества после введения лечебной активности, что особенно важно для клинико-дозиметрических исследований. Организационной проблемой широкого использования Re-188-HEDP является недостаток коммерчески доступных наборов, сертифицированных по GMP и производств, соответствующих стандартам GMP [60]. Технологическая проблема заключается в том, что нерадиоактивный рений в виде перрената аммония имеет большое влияние на связь с гидроксипатитами кости и может сильно влиять на процентное накопление введенной активности [29].

Re-188-HEDP

Первые данные о клиническом использовании Re-188-HEDP были опубликованы Palmedo et al в 2000 году [48]. Введения начинали с активности 2,6 ГБк. При повышении до 4,4 ГБк наблюдались проявления миелотоксичности. При введении активности 3,3 ГБк у одного пациента возникла обратимая тромбоцитопения 2-й степени, а при введении 4,4 ГБк уже у 3-х больных наблюдалась тромбоцитопения, причем, 3-й и 4-й степени. Поэтому в дальнейших исследованиях применялась стандартная активность 3,3 ГБк. В одном из своих исследований автор изучал влияние терапии на качество жизни с учетом индекса Карновского. У больных кастрационно-резистентным раком простаты (КРРП) удавалось повысить индекс Карновского с $74 \pm 7\%$ до $85 \pm 9\%$ ($p=0,001$) через 12 нед. после введения 3,3 ГБк Re-188-HEDP (рис. 1) [37]. По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с 10 степе-

нями (0 — отсутствие боли; 10 — максимальная боль) было отмечено снижение боли с $4,4 \pm 1,8$ до $2,7 \pm 2,0$. Максимальный эффект наблюдался между 3-й и 8-й неделей после введения препарата (рис. 2) [38]. Снижение боли по ВАШ на 2 ступени на протяжении двух следующих друг за другом недель наблюдалось у 76% пациентов, причем у 20% пациентов боль полностью исчезала после терапии. У одного пациента через 12 недель после терапии по данным сцинтиграфии была отмечена отчетливая положительная динамика (рис. 3). Подобные эффекты описаны и при других опухолях: при раке легкого, почечно-клеточном раке, ринофарингеальных карциномах, раке мочевого пузыря [30].

При применении Re-188-HEDP тромбоцитопения является наиболее частым нежелательным явлением. Лейкопения и анемия представляют несколько меньшую клиническую значимость. Исследования с использованием 3,3 ГБк Re-188-HEDP продемонстрировали умеренно выраженную обратимую тромбоцитопению с уменьшением количества тромбоцитов с $286 \pm 75 \times 10^9/\text{л}$ до $218 \pm 83 \times 10^9/\text{л}$ с наименьшим значением через 3 нед. после введения (рис. 4), т. е. значительно раньше, чем после введения стронция-89 с $T_{1/2}$ 50,5 дней (тромбоцитопения для стронция-89 максимально выражена через 6 недель после введения) [39].

Сравнительное исследование эффективности и безопасности однократных введений Re-188-HEDP ($n=31$), Re-186-HEDP ($n=15$), Sm-153-EDTMP ($n=15$) и Sr-89 хлорида ($n=18$) при раке предстательной железы и карциномах молочной железы не выявило достоверных различий. В целом, 15% пациентов прекратили приём болеутоляющих средств при полном исчезновении болей. Уровень боли по шкале ВАШ снижался от $3,6 \pm 1,7$ до $2,2 \pm 1,8$ в течение 12 недель ($p<0,01$). Для индекса Карновского только при использовании Re-188-HEDP отмечался достоверный подъем, однако, это может быть обусловлено более высоким числом пациентов в данной группе. Из 61 пациента с КРРП у 14 (23%) наблюдалось снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем. В целом, только у 8 пациентов наблюдалась тромбоцитопения 1-й степени, и у 2 пациентов — тромбоцитопения 2-й степени (у одного пациента после введения стронция-89, у другого после введения Re-188-HEDP). У всех пациентов уровень тромбоцитов нормализовался через 12 нед. и составил в среднем 95% исходного значения [31].

Новый терапевтический подход представляет собой повторное введение Re-188-HEDP. Боннская исследовательская группа сравнивала однократное введение с двукратным введением 3,3 ГБк у 64 пациентов с КРРП. При двукратном применении наблюдалось повышение выжи-

ваемости до 12,7 мес. по сравнению с 7 мес. при однократном введении. Также отмечалось увеличение времени до прогрессирования (7,0 и 2,3 месяца соответственно), улучшение состояния (92% против 60% пролеченных пациентов), а также снижение уровня ПСА > 50% (39% против 7%) [49]. В дальнейшем исследовании у 60 пациентов изучалось действие однократного введения (группа А; n=19), двукратного введения (группа В; n=19), а также трехкратного введения (группа С; n=22). Это показало увеличение выживаемости до 15,7 мес. после двукратного введения по сравнению с 7 мес. после однократного введения [7]. Комбинация радионуклидной терапии и химиотерапии тоже может повысить выживаемость. Например, при комбинации химиотерапии (доксорубин, винбластин, кетоконазол) и введения стронция-89 выживаемость составляла 27,7 мес. по сравнению с 16,8 месяцами при одной только химиотерапии (p=0.0014) [61]. Lam et al. опубликовали первые результаты лечения 15 пациентов с КРПП с применением 37 МБк/кг Re-188-HEDP в комбинации с двукратным введением капецетабина [28]. Эта схема лечения хорошо переносилась пациентами, однако, окончательные данные об эффективности терапии пока отсутствуют.

Фармакокинетика Re-188-HEDP и клиническая дозиметрия

Кинетика Re-188-HEDP сравнима с таковой для других радиоактивно меченных фосфонатов. Примерно 50% введенной активности поглощаются в скелете в течение 3 часов. В то же время наблюдается быстрое выведение из мягких тканей (биологический $T_{1/2}$ — 51 ± 43 час), биологический $T_{1/2}$ в метастатических очагах в костях достоверно выше (269 ± 166 час). В итоге накопленная доза во всем теле относительно небольшая ($0,23 \pm 0,07$ Гр) при достоверно более высокой накопленной дозе в костных метастазах ($12,9 \pm 6,2$ Гр). Доза в костном мозге, равная $2,0 \pm 0,6$ Гр, допустима для пациентов и ведет к развитию обратимой миелотоксичности легкой степени. Дозы, накопленные в почках ($2,3 \pm 0,7$ Гр) и мочевом пузыре ($3,3 \pm 0,6$ Гр) ниже известных допустимых доз в радиотерапии (макс. допустимая доза для почки составляет 20-30 Гр) [40].

Проблемой использования моделей при расчете дозы является отсутствие полноценных данных о накоплении РФП в нормальной кости и костных метастазах. Коммерческий программный комплекс MIRDose предполагает одинаковое 50%-ное накопление в кортикальном и трабекулярном отделах кости [59]. Однако это является чисто гипотетическим предположением. MIRDose предполагает однородное накопление в костном метастазе, но на практике

это сомнительно. Остеотропные РФП накапливаются благодаря повышенному обмену веществ в костях. Так как костный метастаз состоит из стромальных клеток, костного мозга, опухолевых клеток и остецитов, то накопление должно быть неоднородным.

Чтобы получить надежные данные о накоплении Re-188-HEDP в здоровой кости, K. Liepe et al. была разработана новая модель для индукции остеобластических костных метастазов, так как известные ранее модели не воспроизводили процесс метастазирования в достаточной мере. Для этого на модели крыс MatLyLu R3327 клетки рака предстательной железы вводились непосредственно в кость, после чего на сцинтиграммах и МРТ костей наблюдалось развитие метастазов [41]. В последующих авторадиграфических исследованиях после внутривенного введения Re-188-HEDP отмечалось 65% поглощение в трабекулярном отделе кости и только 35% в кортикальном. Это обусловлено более высокой площадью резорбции в трабекулярной системе. Следовательно, при расчете доз в нормальном скелете MIRDose недооценивал накопленную дозу в костном мозге после введения Re-188-HEDP. С учетом накопленной дозы в 65% в трабекулярном отделе к 35% в кортикальном, реальная накопленная доза оказывается существенно выше, чем доза, рассчитанная из соотношения 50% к 50%.

При расчете дозы, накопленной в костных метастазах, предполагается поверхностное накопление РФП только на глубине до 1 мкм или гомогенное накопление в костных метастазах [20]. В результате этого в MIRDose были созданы 2 модели накопления. Однако, при авторадиграфии K. Liepe et al. продемонстрировали весьма неоднородное накопление радиоактивности во всем метастазе в кости, и, соответственно, довольно неоднородное распределение дозы [41]. Согласно этим данным, вновь приходится подумать о предпочтительном использовании радионуклидов с низкой энергией бета-частиц, что теоретически предсказывает меньшую миелотоксичность. Но клинически, в сравнительных исследованиях РФП на основе радионуклидов с низкой и высокой бета-энергией это предположение не удалось подтвердить [31]. С другой стороны, бета-излучатели с высокой бета-энергией, такие как рений-188, благодаря большему пробегу и большему глубинно-сфокусированному перекрестному облучению клеток, приводят к более гомогенному распределению дозы, и вместе с тем, к накоплению более высокой дозы в опухолевых клетках.

Re-188 ОЭДФ (фосфорен)

Создание российских препаратов на основе ^{188}Re было начато в 2000-х годах. Пер-

Рис.1 Динамика качества жизни (по Карновскому) после терапии Re-188 HEDP

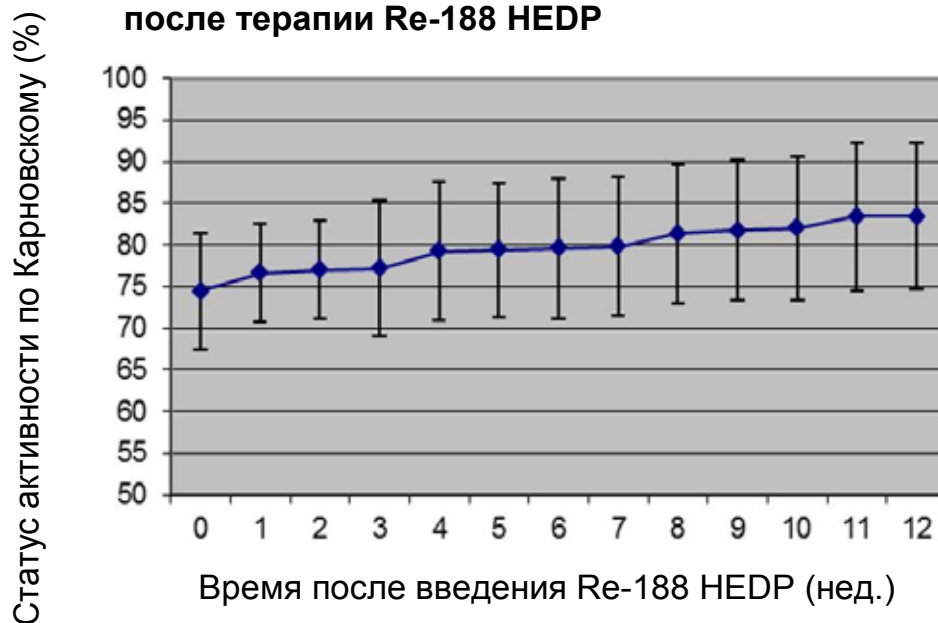
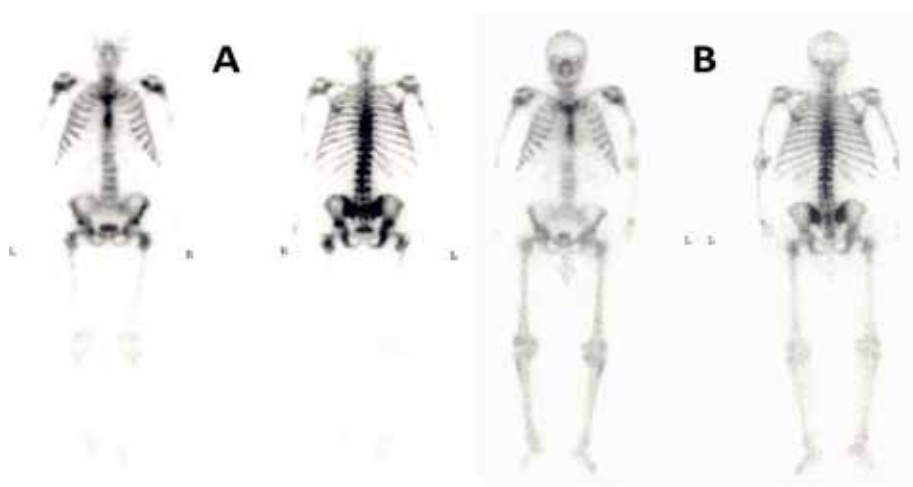


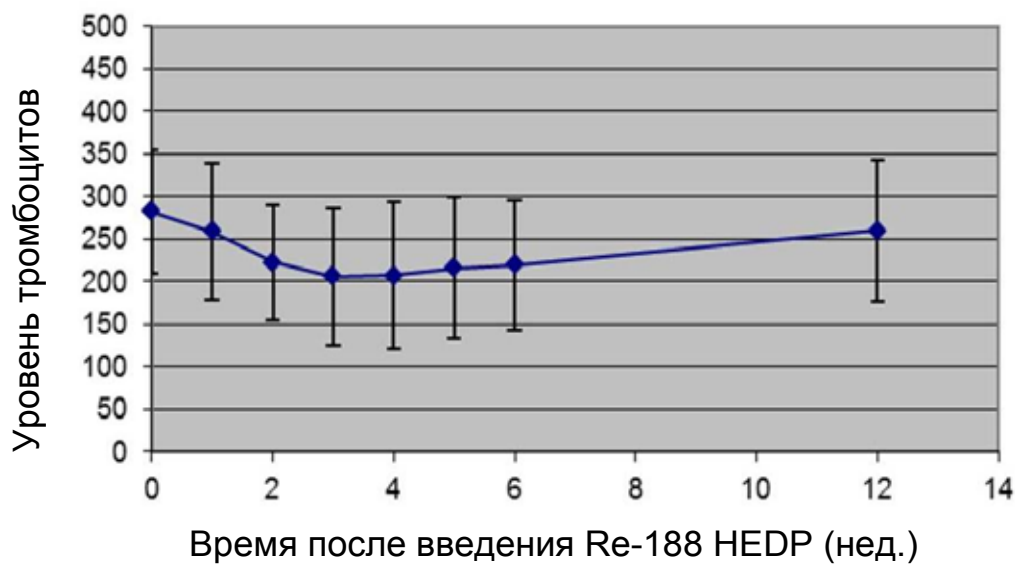
Рис.2 Динамика интенсивности болевого синдрома (по визуально-аналоговой шкале 0-10 баллов) после терапии Re-188 HEDP



**Рис.3 «Метаболическая динамика» по данным
остеосцинтиграфии:
(А) до начала терапии Re-188 HEDP
(В) через 12 недель после введения Re-188 HEDP**



**Рис.4 Динамика уровня тромбоцитов в крови после
терапии Re-188 HEDP**



вым российским рениевым РФП стал ^{188}Re -К-гидроксиэтилендифосфонат (^{188}Re -КОЭДФ), аналогичный применяемому за рубежом Re-188-HEDP. Результаты его доклинических исследований были опубликованы в 2007 г. [4].

В 2012-2013 г. в ФГБУ МРНЦ были выполнены клинические исследования, которые показали его возможности в лечении больных с метастазами в кости и болевым синдромом. Исследование фармакокинетики показало сходство ^{188}Re -КОЭДФ (фосфорен) с его тераностик-парой — диагностическим препаратом фосфотех ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ОЭДФ) [58].

Были пролечены 14 пациентов с костными метастазами, большинство из которых составляли больные раком молочной (6) и предстательной (5) железы. Препарат вводили из расчета 44 МБк/кг в диапазоне от 2,6 до 3,3 ГБк. Результаты оказались похожими на эффекты Re-188-HEDP. Через 3 мес выраженный анальгетический эффект со снижением дозы или отменой анальгетиков был отмечен у 9 из 14 пациентов, у 5-ти больных был слабый эффект или стабилизация, у одного — усиление боли [2,27].

Re-188 золедроновая кислота (золерен)

Комплекс Re-188 и золедроновой кислоты (золерен) — уникальная российская разработка. Это первый в мире РФП с двойным радиометаболическим действием. В нем сочетается эффект золедроновой кислоты в терапевтической дозе (4 мг) и воздействие бета-излучения Re-188, для которого она (кислота) выступает еще и в роли транспортного соединения. Первое в мире введение человеку было выполнено в июле 2013 г. в МРНЦ (Обнинск). Исследования фармакокинетики показали сходство Re-188 золедроновой кислоты с его диагностической тераностик-парой $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — золедроновой кислотой (резоскан). Были проведены исследования по подбору оптимальной дозировки. Пациентам (больным раком молочной и предстательной железы с метастазами в кости) вводили препарата из расчета 35 МБк/кг (3 больных), 45 МБк/кг (10 больных), и 55 МБк/кг (15 больных). Оптимальной дозировкой признано 45 МБк/кг. Клинические исследования в настоящее время продолжаются. Препарат продемонстрировал очень хорошие перспективы для широкого клинического применения. Потенциально его можно рассматривать, в качестве РФП для многократных введений с целью торможения прогрессирования костного метастазирования и увеличения выживаемости [1,3].

Заключение

Препараты на основе ^{188}Re удобны в клиническом применении, так как они могут быть

получены непосредственно в клинике по мере необходимости. Физические свойства радионуклида ^{188}Re позволяют говорить о его высокой эффективности в качестве источника лучевого воздействия. Re-188-HEDP — эффективный РФП для паллиативной терапии при множественных метастазах в кости. Российский аналог Re-188-КОЭДФ (фосфорен) показал схожие свойства. Re-188-золедроновая кислота (золерен) — новый отечественный РФП. Это первый в мире препарат с двойным радиометаболическим действием. Он показал очень хорошие клинические перспективы. Повторные введения могут повысить выживаемость больных. При соответствующем количестве пациентов применение остеотропных РФП на основе Re-188 может быть предпочтительным с экономической точки зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочетова Т. Ю., Крылов В. В., Смолярчук М. Я. и др. ^{188}Re -золедроновая кислота — новый отечественный радиофармпрепарат: первый клинический опыт // Поволжский онкол. Вестн. — 2014. — № 3. — С. 41-46
2. Крылов В. В., Кочетова Т. Ю. Радионуклидная терапия ^{188}Re -гидроксиэтилендифосфонатом в лечении больных с метастазами в кости // Мед. радиол. и радиацион. безопасность. — 2014. — № 6. — С. 54 – 63.
3. Крылов В. В., Кочетова Т. Ю., Волознев Л. В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости. Новые возможности // Вопр. онкол. — 2015. — Т. 61. — № 1. — С. 14 – 19.
4. Петриев В. М., Сморицанова О. А., Сковрцов В. Г. Изучение фармакокинетики ^{188}Re -KNA-гидроксиэтилендифосфоната в организме интактных крыс // Вопр. биологич., мед. и фармацевт. химии. — 2007. — № 2. — С. 11-16.
5. Aihara T, Kim Y, Takatsuka Y. Phase II study of weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer // Ann Oncol. — 2002. — Vol. 13 (2). — P. 286-292.
6. Berthold DR, Pond GR, Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // J Clin Oncol. — 2008. — Vol. 10 (26). — P. 242-245.
7. Biersack HJ, Palmedo H, Andris A. et al. Palliation and survival after repeated (^{188}Re)-HEDP therapy of hormone-refractory bone metastases of prostate cancer: a retrospective analysis // J Nucl Med. — 2011. — Vol. 52 (11). — P. 1721-1726.
8. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. Bone. 1992;13 Suppl 1:S57-62.
9. Chiang PH, Wang HC, Lai YL. et al. Zoledronic acid treatment for cancerous bone metastases: a phase IV study in Taiwan // J Cancer Res Ther. — 2013. — Vol. 9 (4). — P. 653-659.
10. Chinnaiyan P, Huang S, Armstrong E, Harari PM. Radiosensitization following EGFR signaling inhibition by erlotinib (Tarceva) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. — 2003. — Vol. 57 (2 Suppl). — S 294.
11. Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel // J Clin Oncol. — 1995. — Vol. 13 (10). — P. 2643-2655.

12. Dafermou AF, Colamussi PF, Giganti M. F. et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer // *Eur J Nucl Med*. – 2001. – Vol. 28 (7). – P. 788-798.
13. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 26 (364). – P. 1995-2005.
14. Enrique O, Zhonyun P, Prma EP. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153 EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases // *World J Nucl Med*. – 2002. – Vol. 1. – P. 21-27.
15. Ernst DS, Tannock IF, Winkquist EW. et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain // *J Clin Oncol*. – 2003. – Vol. 21 (17). – P. 3335-3342.
16. Esteve FJ, Valero V, Pusztai L. et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond // *Oncologist*. – 2001. – Vol. 6 (2). – P. 133-146.
17. Fettich J, Padhy AK, Nair N, Morales R. Comparative clinical efficacy and safety of phosphorus and strontium-89 in the palliative treatment of metastatic bone apin: results of an IAEA coordination research project // *W J Nucl Med*. – 2003. – Vol. 2. – P. 226-231.
18. Fizazi K, Yang J, Peleg S. et al. Prostate cancer cells-osteoblast interaction shifts expression of growth/survival-related genes in prostate cancer and reduces expression of osteoprotegerin in osteoblasts // *Clin Cancer Res*. – 2003. – Vol. 9 (7). – P. 2587-2597.
19. Friedell HL, Storaasli JP. The use of radioactive phosphorus in treatment of carcinoma of the breast with widespread metastasis in bone // *AJR*. – 1950. – Vol. 64. – P. 559-575.
20. Graham C, Bond SS, Gerkovich MM, Cook MR. Use of the McGill pain questionnaire in the assessment of cancer pain: replicability and consistency // *Pain*. – 1980. – Vol. 8 (3). – P. 377-387.
21. Harari PM, Huang SM. Epidermal growth factor receptor modulation of radiation response: preclinical and clinical development // *Semin Radiat Oncol*. – 2002. – Vol. 12 (3). – P. 21-26.
22. Haris JR, Hellmann S, Henderson IC. Breast disease. In: I H, editor. *Chemotherapy Metastatic disease*. 2nd: Lippincott Company, Philadelphia, PA, USA; 1991.
23. Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR. et al. Combination chemioimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG // *Cancer*. – 1979. – Vol. 44 (5). – P. 1955-1962.
24. Kakonen SM, Selander KS, Chirgwin JM. et al. Transforming growth factor-beta stimulates parathyroid hormone-related protein and osteolytic metastases via Smad and mitogen-activated protein kinase signaling pathways // *J Biol Chem*. – 2002. – Vol. 277 (27). – P. 24571-24578.
25. Knapp FF, Kropp J, Liepe K. Rhenium-188 generator-based radiopharmaceuticals for therapy. In: Baum RP, editor. *Theraeutic Nulear Medicine*. —Srpinger, Heidelberg —2014. —P. 51-82.
26. Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C. et al. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement // *Eur J Nucl Med*. – 2000. – Vol. 27 (10). – P. 1487-1493.
27. Krylov V., Kochetova T., Smolyarchuk M. et al. Evaluation of 188Re-KHEDP (Phosphoren) for palliative treatment in patients with bone metastases // *World Journal of Nuclear Medicine*. – 2013. —Vol. 12. —P. 255 – 256.
28. Lam MGH, Bosma TB, van Rijk PP, Zonneberg BA. 188Re-HEDP combined with capecitabine in hromon-refreactory prostate cancer patients with bone metastases: a phase I safety and toxicity study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2009. – Vol. 36. – P. 1425-1433.
29. Lange R, de Klerk JM, Bloemendal HJ. et al. Drug composition matters: the influence of carrier concentration on the radiochemical purity, hydroxyapatite affinity and in-vivo bone accumulation of the therapeutic radiopharmaceutical 188Rhenium-HEDP // *Nucl Med Biol*. – 2015. – Vol. 42 (5). – P. 465-469.
30. Li S, Liu J, Zhang H. et al. Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases // *Clin Nucl Med*. – 2001. – Vol. 26 (11). – P. 919-922.
31. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases // *Nucl Med Commun*. – 2007. – Vol. 28. – P. 623-630.
32. Liepe K, Kotzerke J. Internal radiotherapy of painful bone metastases // *Methods*. – 2011. –Vol. 55 (3). – P. 258-270.
33. Liepe K. Radium-223 chloride in bone pain treatment of prostate cancer // *Nuklearmedizin*. – 2015. – Vol. 38 (2). – P. 131-137.
34. Liepe K, Runge R, Kotzerke J. The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 131 (1). – P. 60-66.
35. Liepe K, Runge R, Kotzerke J. Systemic radionuclide therapy in pain palliation // *Am J Hosp Palliat Care*. – 2005. – Vol. 22 (6). – P. 457-464.
36. Liepe K, Geidel HH, Bergmann R. et al. Autoradiographic studies of rhenium-188-hydroxyethylidene diphosphonate in normal skeleton and osteoblastic bone metastases in a rat model of metastatic prostate cancer // *Nucl Med Commun*. – 2009. – Vol. 30 (9). – P. 693-699.
37. Liepe K, Hliscs R, Kropp J. et al. Rhenium-188-HEDP in the palliative treatment of bone metastases // *Cancer Biother Radiopharm*. – 2000. – Vol. 15 (3). – P. 261-265.
38. Liepe K, Kropp J, Runge R, Kotzerke J. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases // *Br J Cancer*. – 2003. – Vol. 89 (4). – P. 625-629.
39. Liepe K, Franke WG, Kropp J. et al. Comparison of rhenium-188, rhenium-186-HEDP and strontium-89 in palliation of painful bone metastases // *Nuklearmedizin*. – 2000. – Vol. 39 (6). – P. 146-151.
40. Liepe K, Hliscs R, Kropp J. et al. Dosimetry of 188Re-hydroxyethylidene diphosphonate in human prostate cancer skeletal metastases // *J Nucl Med*. – 2003. – Vol. 44 (6). – P. 953-960.
41. Liepe K, Geidel H, Haase M. et al. New model for the induction of osteoblastic bone metastases in rat // *Anticancer Res*. – 2005. – Vol. 25 (2A). – P. 1067-1073.
42. Lin A, Ray ME. Targeted and systemic radiotherapy in the treatment of bone metastasis // *Cancer Metastasis Rev*. – 2006. – 25 (4). – P. 669-675.
43. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities // *Nat Rev Cancer*. – 2002. – Vol. 2 (8). – P. 584-593.

44. Nair N. Relative efficacy of ³²P and ⁸⁹Sr in palliation in skeletal metastases // *J Nucl Med.* - 1999. - Vol. 40 (2). - P. 256-261.
45. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy // *J Clin Oncol.* - 1991. - Vol. 9 (3). - P. 509-524.
46. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer // *J Urol.* - 2002. - Vol. 168 (3). - P. 1005-1007.
47. O'Sullivan JM, Norman AR, McCready VR. et al. A phase 2 study of high-activity ¹⁸⁶Re-HEDP with autologous peripheral blood stem cell transplant in progressive hormone-refractory prostate cancer metastatic to bone // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* - 2006. - Vol. 33 (9). - P. 1055-1061.
48. Palmedo H, Gohlke S, Bender H et al. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases // *Eur J Nucl Med.* - 2000. - Vol. 27 (2). - P. 123-130.
49. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P. et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate // *J Clin Oncol.* - 2003. - vol. 21 (15). - P. 2869-2875.
50. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P. et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over // *J Clin Oncol.* - 2000. - Vol. 18 (4). - P. 724-733.
51. Pecher P. Biological investigation with radioactive calcium and strontium. Preliminary report on the use of radioactive strontium in the treatment of metastatic bone cancer // *University of California Publications in Pharmacology.* - 1942. - Vol. 2. - P. 117-149.
52. Pons F, Herranz R, Garcia A. et al. Strontium-89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer // *Eur J NuclMed.* - 1997. - Vol. 24 (10). - P. 1210-1214.
53. Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial // *Semin Oncol.* - 1993. - Vol. 20 (2). - P. 38-43.
54. Serafini AN. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1994. - Vol. 30 (5). - P. 1187-1194.
55. Shipman CM, Rogers MJ, Apperley J et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity // *Br J Haematol.* - 1997. - Vol. 98 (3). - P. 665-672.
56. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P. et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193) // *J Clin Oncol.* - 2003. - Vol. 21 (4). - P. 588-592.
57. Smeland S, Erikstein B, Aas M. et al. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2003. - Vol. 56 (5).
58. Smolyarchuk M., Davydov G., Aleksandrova A. et al. Evaluation of the Pharmacokinetics of ¹⁸⁸Re-HEDP and ^{99m}Tc-HDP in Humans // *World Journal of Nuclear Medicine.* - 2013. - Vol. 12. - P. 228 - 229.
59. Stabin MG. MIRDose: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine // *J Nucl Med.* - 1996. - Vol. 37 (3). - P. 538-546.
60. ter Heine R, Lange R, Breukels OB. et al. Bench to bedside development of GMP grade Rhenium-188-HEDP, a radiopharmaceutical for targeted treatment of painful bone metastases // *Int J Pharm.* - 2014. - 25 (1). - P. 317-324.
61. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B. et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial // *Lancet.* - 2001. - Vol. 357 (9253). - P. 336-341.
62. von Moos R, Sternberg C, Body JJ, Bokemeyer C. Reducing the burden of bone metastases: current concepts and treatment options // *Support Care Cancer.* - 2013. - Vol. 24 (6). - P. 1773-1783.
63. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD. Et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer // *Ann Oncol.* - 2006. - Vol. 17 (6). - P. 986-989.
64. World Health Organization. Cancer Pain Relief and Palliative Care: Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1990.
65. Zhuikov BL. Production of medical radionuclides in Russia: Status and future—a review // *Appl Radiat Isot.* - 2014. - Vol. 84. - P. 48-56.

Поступила в редакцию 11. 01. 2016 г.

K. Liepe¹, V. V. Krylov², T. Yu. Kochetova²

Radionuclide therapy for bone metastases by drugs based on Re-188

¹Clinic of Nuclear Medicine, Frankfurt am Oder, Germany

²A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk

The systemic radionuclide therapy with bone affinity substances is an effective therapy in bone palliative treatment. Studies with radiolabeled Bisphosphonate or strontium-89 show reduction of pain in 70-80% and about 20% of treated patients are pain-free. The generator product rhenium-188 represents an interesting radionuclide for bone pain palliation. It is readily available and with appropriate patient numbers is very cost-effective. Radiopharmaceuticals with Re-188 show a comparable effectiveness in bone pain palliation and bone marrow toxicity as the other known radioactive Bisphosphonate. Repeat courses of treatment with rhenium-188 HEDP even a slightly increased survival could be observed. Using therapy with alpha emitters Radium-223 in prostate cancer patients with bone metastases there was observed a prolongation of survival by 3,6 months compared with placebo. Two drugs are created in Russia on the basis of Re-188. Phosphoren is an analog of Re-188-HEDP. It showed properties similar to them in clinical studies. Complex Re-188-zoledronic acid (Zoleren) is a unique development that combines the therapeutic effect of zoledronic acid and Re-188.

Key words: radionuclide therapy, Re-188-HEDP, Re-188-zoledronic acid, clinical dosimetry, bone metastases, prostate cancer, breast cancer