

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И.Пирогова»
Кафедра терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины
Факультет дополнительного профессионального образования

Г.Е.РОЙТБЕРГ, М.ПЛОТКИН

**РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ
С ПРЕПАРАТОМ ^{177}Lu -DOTATATE (PRRT)
В ОТДЕЛЕНИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ
ТЕРАПИИ**

Методические рекомендации

Рекомендовано

*Центральным координационным методическим советом
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России*

Москва

УМНЫЙ ДОКТОР

2022

УДК 616.33/.34:616.43]-006.48-085.849.1(083.132)

ББК 55.6+54.13

Р65

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Составители: Г.Е.Ройтберг, М.Плоткин.

Рецензенты:

Сельчук В.Ю. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России.

Крылов В.В. – профессор, д.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми нуклидами, МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Ройтберг, Григорий Ефимович.

Р65 Рекомендации по клиническому применению радионуклидной терапии с препаратом ^{177}Lu -DOTATATE (PRRT) в отделении радионуклидной терапии : методические рекомендации / Г.Е.Ройтберг, М.Плоткин. – М.: Умный доктор, 2022. – 40 с. ISBN 978-5-

В методических рекомендациях представлен обзор литературы по накопленному международному опыту радионуклидной терапии пептидными рецепторами нейроэндокринных опухолей и менингиом. Изложены международные практические рекомендации по рациональному отбору пациентов для терапии с ^{177}Lu -DOTATATE с учетом принципов персонализированной медицины, показаний и противопоказаний к данному виду лечения. В приложении приведены действующие нормативные документы, список литературы.

Пособие составлено в соответствии с действующими ФГОС по специальности «лечебное дело», рабочими программами ординатуры по специальности «онкология».

Пособие предназначено для врачей-онкологов, радиотерапевтов по специальности «онкология».

УДК 616.33/.34:616.43]-006.48-085.849.1(083.132)
ББК 55.6+54.13

ISBN 978-5-

© Ройтберг Г.Е., Плоткин М., 2022

© ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, 2022

© Оформление, оригинал-макет. Издательство
«Умный доктор», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Выписка из протокола	4
Рецензии	5
1. Введение	10
1.1. Нейроэндокринные опухоли	10
1.2. Менингиомы	11
1.3. Развитие методов радионуклидной визуализации НЭО и менингиом	12
2. Накопленный опыт по терапии с ^{177}Lu -DOTATATE и тенденции развития метода (краткий обзор литературы)	14
3. Обзор показаний для терапии с ^{177}Lu -DOTATATE с учетом международных рекомендаций	17
3.1. Показания in-label	17
3.2. Показания off-label	18
4. Рекомендации по рациональному отбору пациентов для терапии с ^{177}Lu -DOTATATE с учетом принципов индивидуализированной медицины	20
4.1. Показания	20
4.2. Противопоказания	21
4.3. Типичные побочные эффекты	22
5. Рекомендации по практическому проведению терапии	23
5.1. Сопровождающие терапии	23
5.2. Исследования, которые должны быть проведены до начала терапии с ^{177}Lu -DOTATATE	23
5.3. Подготовка пациентов, проведение терапии	24
5.4. Проведение посттерапевтических скинтиграмм	25
5.5. Контроль после каждого цикла	26
5.6. Общий план терапии и оценка ее эффективности	27
5.7. Ведение пациентов	27
6. Профиль отделения радионуклидной терапии Института ядерной медицины (Химки, АО «Медицина»)	28
7. Рекомендации по подготовке персонала, контролю качества и организации работы отделения радионуклидной диагностики и терапии с целью проведения РНТ с ^{177}Lu -DOTATATE	31
Приложение 1. Формуляр для оценки показаний и подготовки пациентов к циклу терапии с ^{177}Lu -DOTATATE	33
Список литературы	35

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

**Выписка из протокола №3
заседания Центрального координационного методического совета
от 16 февраля 2022 г.**

Слушали:

1. Рекомендацию к изданию методических рекомендаций по клиническому применению радионуклидной терапии кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы с препаратом ^{177}Lu -ПСМА под редакцией академика РАН, профессора Г.Е.Ройтберга, подготовленную коллективом кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФДПО.

2. Рекомендацию к изданию методических рекомендаций по клиническому применению радионуклидной терапии с препаратом ^{177}Lu -DOTATATE (PRRT) в отделении радионуклидной терапии под редакцией академика РАН, профессора Г.Е.Ройтберга, подготовленную коллективом кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФДПО.

Постановили:

Рекомендовать методические рекомендации по клиническому применению радионуклидной терапии кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы с препаратом ^{177}Lu -ПСМА под редакцией академика РАН, профессора Г.Е.Ройтберга, методические рекомендации по клиническому применению радионуклидной терапии с препаратом ^{177}Lu -DOTATATE (PRRT) в отделении радионуклидной терапии под редакцией академика РАН, профессора Г.Е.Ройтберга, к изданию в качестве учебного пособия для использования в образовательном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования на факультетах дополнительного профессионального образования.

Председатель Центрального
координационного методического
совета, чл.-корр. РАН, профессор
16.02.2022 г.



Г.В.Порядин



Я СЕБЕ ЗАВЕРЯЮ
старшего фельдшера
номера 20



20

РЕЦЕНЗИЯ
на методические рекомендации по клиническому применению
радионуклидной терапии препаратом $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$
в отделении радионуклидной терапии
(авторы Г.Е.Ройтберг, М.Плоткин)

Несмотря на то что нейроэндокринные опухоли (НЭО) не входят в число наиболее частых новообразований, вопросы адекватной терапии пациентов с этими заболеваниями так же важны, как и лечение других групп онкологических больных. И пептидная рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) здесь играет особую роль. В зарубежной клинической практике давно и очень успешно используется этот подход, в то время как в России он до сих пор не применяется, и пациенты вынуждены отправляться на лечение за рубеж.

Лишь в последнее время появились реальные возможности открыть в нашей стране это столь необходимое направление. И в связи с этим актуальность разработанных методических рекомендаций по ПРРТ при НЭО несомненна и очевидна, поскольку русскоязычной литературы, полноценно описывающей технологию проведения этой терапии, на сегодняшний день нет.

В методических рекомендациях описана проблематика, связанная с диагностикой и лечением НЭО, показано развитие методов радионуклидной визуализации НЭО и менингиом. В обзоре литературы представлен накопленный опыт по терапии с $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ и тенденции развития метода, а также дан обзор показаний для терапии с $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ с учетом международных рекомендаций. Также, что очень важно, представлены такие показания, как in-label и off-label. Даны рекомендации по персонализированному отбору пациентов для терапии с $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$. Подробно изложены показания и противопоказания. Детально описаны побочные эффекты.

Исключительную важность представляет раздел с рекомендациями по практическому проведению терапии. Можно считать, что на текущий момент это единственное русскоязычное описание деталей ПРРТ при НЭО. Подробно описан очень важный раздел, касающийся сопровождающей терапии. Исследования, которые должны быть проведены до начала терапии с $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$, описаны очень подробно. Также детально представлены подготовка пациентов, проведение самой процедуры терапии, посттерапевтических скинтиграмм. Описан контроль после каждого цикла. Показан общий план терапии, оценка ее эффективности, особенности дальнейшего ведения пациентов.

Данные методические рекомендации представляют исключительную ценность как для практикующих онкологов, радиологов и радиотерапевтов, так и для клинических ординаторов по специальностям «онкология», «радиология» и «радиотерапия», а также для студентов старших курсов медицинских вузов, избравших для себя вышеупомянутые направления.

Вместе с тем следует указать на некоторые неточности в тексте, которые необходимо скорректировать. Конкретные пояснения даны непосредственно в тексте Рекомендаций (с. 20 и 22).

Также в работе встречаются некоторые стилистические и терминологические неточности, большинство из которых связаны с отличиями между российскими и европейскими формулировками. Их целесообразно привести в соответствие с принятыми

в России. Эти незначительные погрешности не умаляют полезности и значимости всей работы. После внесения коррективов работа может быть опубликована. Она, несомненно, будет чрезвычайно востребована.

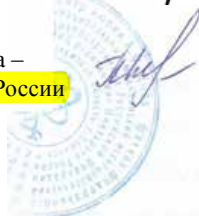
Рецензент

Заведующий отделением радиохирургического лечения
открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф.Цыба –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н.



В.В.Крылов

Подпись В.В.Крылова заверяю
Заведующий отделом кадров МРНЦ им. А.Ф.Цыба –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



О.В.Ильина

РЕЦЕНЗИЯ

на методические рекомендации по клиническому применению радионуклидной терапии с препаратом ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (PRRT) в отделении радионуклидной терапии кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.Н.Пирогова МЗ РФ

Актуальность

Актуальность проблем диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) связана с увеличением заболеваемости НЭО во всем мире возрастающими темпами. Отчасти это объясняется улучшением диагностики и информированности врачей-онкологов и других специальностей в отношении особенностей диагностики и клинических проявлений этих ранее считавшихся редкими опухолей, однако, несомненно, отмечается и реальный рост заболеваемости НЭО. Заболеваемость НЭО в мире увеличилась в 6,4 раза за 40 лет [1].

Ниже представлены сравнительные данные о распространенности НЭО в России и странах, включенных в ENETS Registry (сайт ENETS) (табл. 1).

Таблица 1

Эпидемиологические показатели нейроэндокринных опухолей в странах Европы в сравнении с Россией по данным Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей European NET Registry и ракового регистра РФ, 2017 г.

Страна	Численность населения, чел.	Контингент пациентов с НЭО	Распространенность НЭО на 100 тыс. населения, 2017 г.
Россия	146 888 432	21 668	14,75
Германия	82 800 000	2415	2,92
Испания	46 700 000	3385	7,25
Польша	38 422 346	443	1,15
Бельгия	11 358 952	773	6,81
Греция	10 749 943	261	2,43
Чехия	10 578 820	1704	16,11
Швейцария	8 560 988	1121	13,09

По данным государственного ракового регистра, в 2017 г. контингент пациентов с НЭО составил 21 668 человек, при этом распространенность была на уровне 14,75 случая на 100 тыс. населения. Данный регистр не содержит всей необходимой информации, но позволяет достаточно точно описать эпидемиологию НЭО в Российской Федерации и сравнить с данными европейского регистра – ENETS Registry. Как видно из таблицы 1, по итогам 2017 г. Россия являлась самой крупной из представленных стран по численности населения и числу зарегистрированных пациентов с НЭО и занимала 2-е место среди представленных стран по распространенности [2].

Таким образом, Россия явилась самой крупной страной и по численности населения, и по числу зарегистрированных больных с НЭО. С учетом этого внедрение такого

метода лечения, как PRRT с ^{177}Lu -DOTATATE, который зарегистрирован в США и странах Европы для лечения метастазированных и диссеминированных НЭО в качестве 2-й и 3-й линий и который отсутствует на сегодняшний день в Российской Федерации и не входит в клинические рекомендации по лечению пациентов с нейроэндокринными опухолями [4], даст пациентам с НЭО дополнительную эффективную опцию лечения, что будет способствовать увеличению времени без прогрессирования у этих больных и позволит значительно повысить качество их жизни.

Представленные методические рекомендации (далее – Рекомендации) характеризуются высоким уровнем актуальности, научной составляющей и практической значимостью. Однако требуется коррекция ряда неточностей.

Наши замечания не являются принципиальными и не умаляют высокий уровень значимости для научных исследований и практической деятельности данных Рекомендаций.

В тексте Рекомендаций использован термин «метастазированный», целесообразно заменить его на «метастатический» или «диссеминированный».

В разделе «1.2. Менингиомы» (с. 11) отсутствует ссылка 3.

Согласно рекомендации ESMO 2020 г., PRRT входит в стандарт как лечебная опция при прогрессирующих нейроэндокринных опухолях с позитивной экспрессией рецепторов соматостатина (SSTR), оцененных с помощью SSTR-визуализации. Наиболее часто используемыми пептидами для PRRT являются DOTATOC и DOTATATE. ^{177}Lu все чаще предпочтительнее иттрия-90 из-за его более низкой нефротоксичности и возможности проводить скинтиграфию и таким образом осуществить дозиметрию [3].

В пункте «Рекомендации ESMO 2020 г.» имеется ряд неточностей.

При НЭО тонкой кишки G1 и G2 с Ki67 менее 10% экспрессирующих SSTR PRRT рекомендованы в качестве 2-й линии лечения при прогрессировании на аналогах соматостатина. При Ki67 = 10–15% PRRT рекомендованы в качестве 2-й линии после эверолимуса.

При НЭО поджелудочной железы G1 и G2 с Ki67 до 10% при прогрессировании на AC в качестве 2-й линии рекомендован ^{177}Lu -DOTATATE. Для высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы с Ki67 до 50% ^{177}Lu -DOTATATE рассматривается как терапия 3-й линии после химиотерапии (стрептозоцин/5-ФУ, темозоломид, капецитабин) и таргетной терапии (эверолимус, сунитиниб). Для НЭО поджелудочной железы G3 с умеренным индексом пролиферации Ki67 подходы к лечению такие же, как при НЭО G2.

Для низкодифференцированных нейроэндокринных неоплазий (карцином) применение ^{177}Lu -DOTATATE не рекомендовано [3].

Также требуется заменить «стрептомицин» на «стрептозоцин».

В разделе «5.3. Подготовка пациентов, проведение терапии» указан только один антиэметик гранисетрон. Представляется целесообразным добавить другие антагонисты серотониновых 5HT₃-рецепторов, зарегистрированных в Российской Федерации (ондансетрон, трописетрон, палонсетрон). Также следует заменить «компрессия спинного канала» на «компрессия спинного мозга».

Также целесообразно заменить новаминсульфон (метамизол натрия). Также обращает на себя внимание ряд опечаток, требующих коррекции.

Таким образом, методические рекомендации по клиническому применению радионуклидной терапии с препаратом ^{177}Lu -DOTATATE (PRRT) в отделении

радионуклидной терапии кафедры терапии общей врачебной практики и ядерной медицины ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ, подготовленные академиком Г.Е.Ройтбергом и М.Плоткиным, посвящены актуальным проблемам клинической онкологии: дополнительный эффективный метод лечения у пациентов с НЭО, что будет способствовать увеличению времени без прогрессирования у этих больных и позволит повысить качество их жизни. Также это позволит провести оригинальные научные исследования и внедрить их в клиническую практику впервые в Российской Федерации.

Методические рекомендации обсуждены на кафедральном совещании 5 октября 2021 г., протокол №13, и единогласно рекомендованы к изданию.

Список литературы

1. *Dasari et al.* Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States // *JAMA Oncol.* – 2017 Oct 1. – 3(10). – P. 1335-1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
2. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения: Практическое руководство / Под ред. проф. В.А.Горбуновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
3. *Pavel M., Öberg K., Falconi M. et al.* on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – Vol. 31. – Iss. 7. – 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.30.
4. Клинические рекомендации* «Нейроэндокринные опухоли», версия 2020 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/610_1

Заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России,
заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор


В.Ю.Сельчук

Подпись профессора Сельчука В.Ю. заверяю

Начальник учебно-методического управления
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И.Евдокимова» Минздрава России,
член-корреспондент РАН, профессор



Н.В.Ярыгин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России)

Адрес: 127473, субъект Российской Федерации,
г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;
телефон: +7(495) 609-67-00/факс: +7(495)637-94-56;
адрес электронной почты: mmsu@mmsu.ru;
web-сайт: <https://www.mmsu.ru>

* Разработчики клинической рекомендации:

- Ассоциация онкологов России.
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии».
- Российская ассоциация эндокринологов. Сайт: <https://www.mmsu.ru>.

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Нейроэндокринные опухоли

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, что обуславливает развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов. Появление НЭО может быть связано с наличием наследственных синдромов множественных нейроэндокринных неоплазий (МЭН-1, МЭН-2а и МЭН-2b).

За последние 30 лет отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций (этот факт, вероятнее всего, связан с улучшением их выявляемости, в том числе благодаря прогрессу методов визуализации). В России ежегодно регистрируется около 7350 пациентов с НЭО [1].

Наиболее частая локализация НЭО – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и поджелудочная железа, примерно 30% НЭО встречаются в бронхопульмональной системе. Около 40% НЭО пищеварительной системы являются функциональными, т.е. секретируют гормонально активные вещества, вызывающие типичную симптоматику [2]. По данным американского реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), до 50% пациентов на момент установления диагноза уже имеют региональные или отдаленные метастазы [3].

Многообразие форм и локализаций НЭО привело к созданию нескольких классификаций. Каждая классификация основывается на определенной особенности НЭО (например, классификация по локализации, по происхождению, по степени злокачественности).

Клиническая картина НЭО разнообразна: симптомы связаны с локализацией опухоли и ее функциональной активностью, например продуцированием биологически активных веществ. Нефункционирующие опухоли могут протекать длительно бессимптомно. К классическим симптомам функционирующих НЭО относятся: диарея, приливы, гиперемия кожных покровов, в редких случаях – бронхоспазм. Частота возникновения приливов варьирует от нескольких раз в сутки до 1–3 и более приступов в час.

При резектабельности опухоли хирургическое лечение в форме R0-резекции рассматривается как предпочтительный метод лечения НЭО. Пациентам с высокодифференцированными НЭО и при невозможности оперативного лечения показано проведение биотерапии аналогами соматостатина [1]. В случае прогрессирования метастазов в печени нередко применяется химиоэмболизация или радиоэмболизация. В последние годы целый ряд таргетных препаратов для системной терапии и химиотерапии был разработан и допущен для лечения метастатических или нерезектабельных НЭО. План лечения и наблюдения пациентов с НЭО достаточно индивидуален и должен обсуждаться многопрофильным консилиумом (онкологом, хирургом, радиологом, радиотерапевтом, врачом ядерной медицины).

1.2. Менингиомы

Менингиомы растут из клеток мозговой оболочки и обычно прилегают к костным структурам черепа, нередко инфильтрируя их [4]. Наиболее часто менингиомы локализуются в области теменных, лобных и височных костей черепа, парасагиттально, в области серповидного отростка и синусов (фалькс-менингиомы). Базальные менингиомы чаще исходят из крыльев основной кости, бугорка турецкого седла, ольфакторной ямки и параселлярных структур. Отличительной чертой базальных менингиом является поражение черепно-мозговых нервов и сосудов основания мозга. Это связано с вовлечением в опухолевый процесс прилежащих структур, нервов, сосудов [5]. Доброкачественные менингиомы чаще имеют однородную структуру, в то время как злокачественные характеризуются наличием кальцинатов, кровоизлияний, некрозов, кист. При злокачественных менингиомах возможно наличие перитуморозного отека. Характерной чертой является их экспансивный рост и выраженный масс-эффект [6].

1.3. Развитие методов радионуклидной визуализации НЭО и менингиом

Одной из основных особенностей патогенеза НЭО является гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов (ССР) на поверхности клеток. Соматостатин – нейропептид, молекула которого состоит из 14 аминокислот. Строго определенная последовательность аминокислот в структуре соматостатина и его аналогов обеспечивает специфическое связывание с рецепторами соматостатина, расположенными на поверхности клеток НЭО.

Всего отмечают 5 подтипов рецепторов соматостатина. Впервые пять типов рецепторов соматостатина описали J.C.Reubi и соавт. в 1987 г. [7]. Каждый подтип связывают с определенной клеточной регуляцией. Так, например секреторную активность эндокринных клеток регулируют ССР-2 и -5, ангиогенез – ССР-1, а апоптоз связывают с экспрессией ССР-3 [1]. Эта особенность позволяет использовать радиоактивно меченные аналоги соматостатина для визуализации и терапии НЭО. Первое исследование радиоактивно меченного пептида у человека было опубликовано в 1989 г. E.P.Krenning и соавт. [8]. Это был меченный йодом-123 аналог соматостатина. Впоследствии был разработан радиофармпрепарат (РФП) ^{111}In -октреотид. Сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом долгое время являлась «золотым стандартом» диагностики НЭО [10].

С развитием технологий, таких как позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), и появлением аналогов соматостатина, меченных галлием-68 (^{68}Ga) (DOTATOC, DOTANOC и DOTATATE), возникла возможность более точной диагностики благодаря более высокой разрешающей способности ПЭТ/КТ и лучшему контрастному разрешению РФП, разработанным для ПЭТ-диагностики [10]. Чувствительность метода ПЭТ/КТ с ДОТА-конъюгатами, по данным литературы, превышает 90% [1]. Появление еще одного аналога соматостатина, меченного технецием-99 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (препарат Тектротид) [12], позволило существенно повысить пространственное разрешение и чувствительность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)/КТ-диагностики НЭО. Использование Тектротида является альтернативой ПЭТ/КТ в случаях его ограниченной доступности. Важным преимуществом методов радионуклидной визуализации с применением маркеров соматостатиновых рецепторов является тот факт, что оценка рецеп-

торного статуса НЭО позволяет определить показания к радионуклидной терапии (РНТ). При этом предложенная Креннингом шкала для визуальной оценки рецепторного статуса НЭО (1–4) используется для отбора кандидатов для терапии [13].

Независимо от степени злокачественности менингиомы обладают высоким уровнем экспрессии ССР, особенно субтипа 2 [14, 15], благодаря чему они хорошо визуализируются при ПЭТ с применением маркеров DOTATOC, DOTANOC и DOTATATE, маркированных изотопом ^{68}Ga . Из-за высокой аффинности указанных РФП к ССР и высокой степени экспрессии ССР менингиомами ПЭТ с маркерами ССР позволяет выявлять сравнительно небольшие очаги менингиом и определять границы опухоли точнее, чем конвенциональные методы (КТ, магнитно-резонансная томография [МРТ]). Использование маркера ^{68}Ga -DOTATATE может быть предпочтительнее по сравнению с маркерами DOTATOC и DOTANOC для диагностической оценки менингиом в связи с более высоким накоплением в опухолевой ткани [16]. ПЭТ/КТ с маркерами ССР повышает выявляемость менингиом и обладает преимуществами перед МРТ с контрастным усилением при детекции парафальциальных опухолей и менингиом основания черепа [17]. Недавно опубликованное проспективное исследование на 21 пациенте с менингиомами продемонстрировало более высокую чувствительность преоперативной ПЭТ с маркерами ССР по сравнению с данными МР-томографии для детекции опухолевой ткани (90% против 79%, $p=0,049$) при сравнимой специфичности и положительной прогностической ценности обоих методов (как для *de novo*, так и для рецидивных опухолей). Данные были получены на основании гистологического анализа 115 образцов ткани [18].

В последние годы было опубликовано несколько работ, подтверждающих ценность ПЭТ/КТ с маркерами ССР для планирования лучевой терапии при менингиомах. Метод оказался особенно информативен при инфильтрации костных структур основания черепа и мультифокальных менингиомах [19, 20]. Этот подход позволяет снизить токсичность лучевой терапии и повысить ее эффективность за счет снижения объема облучения и более точной фокусировки на опухолевую ткань [21, 22].

2. НАКОПЛЕННЫЙ ОПЫТ ПО ТЕРАПИИ С ^{177}Lu -ДОТАТАТЕ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ МЕТОДА (краткий обзор литературы)

Основной принцип тераностики заключается в том, что один и тот же туморотропный вектор (в случае НЭО – это аналоги соматостатина) метится последовательно: вначале диагностическим радионуклидом, пригодным для ПЭТ- или ОФЭКТ-сканирования, а затем терапевтическим. Проведение первого диагностического этапа позволяет спрогнозировать, как будет распределяться терапевтический РФП, и рассчитать его оптимальную дозу [1].

На сегодняшний день существуют несколько тераностических пар для диагностики и лечения НЭО. Методика PRRT (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy* – пептидная радиорецепторная терапия) была разработана в университетской клинике Роттердама начиная с 1985 года [23]. Высокая экспрессия ССР в нейроэндокринных опухолях и низкий уровень экспрессии ССР в здоровой ткани позволили разработать РФП для эффективной таргетной РНТ. Первоначально для маркировки ССР использовался радионуклид иттрий-90 (^{90}Y). Благоприятные физические свойства ^{90}Y (спектр бета-излучения, достаточная глубина проникновения до 11 мм) обеспечивают хороший эффект при терапии объемных образований. Существенным недостатком ^{90}Y является отсутствие гамма-линии, что делает невозможным регистрацию сцинтиграмм и дозиметрический контроль. Применение РФП, маркированных лютецием-177 (^{177}Lu), дало новый импульс развитию PRRT.

РФП второго поколения (^{177}Lu -ДОТА-ТОС/ТАТЕ/НОС), являющиеся, как и препараты первого поколения, агонистами ССР, обладают важными преимуществами по сравнению с последними. В частности, благодаря наличию двух гамма-линий (113 и 208 KeV)

стало возможным проводить скинтиграфический контроль в рамках терапии и получать данные о концентрации РФП в целевых органах и опухолевых очагах, что позволяет рассчитывать дозиметрические параметры. Существенным преимуществом ССР-тропных лигандов, меченных ^{177}Lu , является их меньшая нефротоксичность. Так, ретроспективный анализ побочных эффектов терапии в двух различных сравнимых коллективах пациентов показал существенно более низкое повышение креатинина после ^{177}Lu -DOTATATE (в среднем 3,8%/год) по сравнению с группой пациентов, получивших терапию с ^{90}Y -DOTATOC (в среднем 7,3%/год) [24].

Исследование NETTER 1

Многоцентровое клиническое исследование NETTER 1 было первым рандомизированным проспективным исследованием III фазы на пациентах с НЭО тонкого кишечника, которое продемонстрировало высокую эффективность терапии с ^{177}Lu -DOTATATE и дало толчок широкому клиническому распространению метода [25].

В данное исследование были включены 230 пациентов с неоперабельными высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями тонкого кишечника (G1–2), у которых наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса. Предпосылкой для проведения терапии была повышенная экспрессия ССР, доказанная на скинтиграмме или ПЭТ/КТ. В группе пациентов, пролеченных PRRT с ^{177}Lu -DOTATATE (n=115), наблюдалось 13 смертельных случаев, в группе больных, получавших «холодный» сандостатин (n=115), – 22 смертельных случая. Как выживаемость без прогрессии, так и общая выживаемость были достоверно выше в группе пациентов, пролеченных ^{177}Lu -DOTATATE. При этом PRRT снизила риск прогрессирования опухоли или летального исхода на 79%.

Предварительные результаты исследования NETTER 1 привели к допуску препарата ^{177}Lu -DOTATATE (Лютатера®) к клиническому применению в США и Европе.

Недавно опубликованные окончательные результаты NETTER 1 (после долгосрочного наблюдения за пациентами) [26] показали, что средняя 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов, пролеченных ^{177}Lu -DOTATATE, составляла 48 мес. и была выше, чем в контрольной группе. Разница в 11,7 мес. была оценена как клинически значимая, но не достигла порога статистической значимости (HR=0,84; log-rank P=0,30). Авторы отмечают, что этот резуль-

тат, скорее всего, связан с тем, что 36% пациентов из контрольной группы в течение срока наблюдения получили радиолигандную терапию (в первую очередь ^{177}Lu -DOTATATE).

Исследование ERASMUS I/II

В университетской клинике Роттердама Erasmus Medical Center (в которой был разработан и впервые опробован метод PRRT) было проведено моноцентрическое открытое исследование фазы I–II ERASMUS I/II. Эффективность ^{177}Lu -DOTATATE оценивалась в соответствии с критериями RECIST в подгруппе ($n=360$) из 1214 пациентов, включенных в исследование. При этом в исследование были включены пациенты с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями легкого, поджелудочной железы и кишечника. Курс терапии состоял из 4 внутривенных введений ^{177}Lu -DOTATATE в дозе 7,4 ГБк с промежутком в 6–13 нед. Позитивный ответ на терапию (ORR) составил 16% ($n=58$), включая 3 полных ответа (CR) в этой подгруппе из 360 пациентов [27].

Исследование NETTER 2

Цель рандомизированного исследования фазы III NETTER 2 заключается в том, чтобы определить, способна ли Лютатера (^{177}Lu -DOTATATE) в сочетании с препаратами октреотида пролонгированного действия продлить выживаемость без прогрессии пациентов с гастропанкреатическими НЭО (GEP-NET), обладающими относительно высокой скоростью пролиферации (G2 и G3). При этом сравниваются в качестве терапии первой линии два вида системной терапии: Лютатера (^{177}Lu -DOTATATE) + октреотид-депо и монотерапия с октреотид-депо в высокой дозе (60 мг). В исследование включаются как пациенты, не леченные прежде аналогами соматостатина, так и пациенты, получавшие аналоги соматостатина при отсутствии прогрессии. Предварительные данные должны быть опубликованы в декабре 2023 г.

3. ОБЗОР ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ С ^{177}Lu -DOTATATE С УЧЕТОМ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

3.1. Показания in-label

В конце 2017 г. препарат Лютатаера фирмы Advanced Accelerator Applications (AAA, Novartis) был допущен к клиническому применению Европейским агентством по контролю над лекарственными препаратами (ЕМА). В 2018 г. препарат Лютатаера был лицензирован федеральным агентством США (FDA) [28]. При этом показания к терапии были сформулированы следующим образом: *«Для лечения GEP-NET, которые не могут быть удалены хирургическим путем, распространились на другие части тела или не поддаются лечению. Лекарство предназначено только для GEP-NET, на поверхности клеток которых имеются рецепторы соматостатина»*.

Примечательно, что Лютатаера была допущена не только для терапии опухолей тонкого кишечника, но и НЭО других отделов ЖКТ (это объясняется тем, что эксперты принимали во внимание как результаты исследования 3-й фазы NETTER 1, так и менее доказательные данные, полученные в рамках исследования 1-й и 2-й фаз ERASMUS). Расширенный допуск медикамента Лютатаера также объясняется его статусом как препарата для лечения редких опухолей orphan drug. Однако дальнейшее развитие в области химиотерапии и таргетной терапии НЭО привело к пересмотру роли терапии с ^{177}Lu -DOTATATE и более дифференцированному подходу к лечению различных форм НЭО в зависимости от их локализации, пролиферационной активности и предшествующей терапии.

Рекомендации ESMO 2020 г.

^{177}Lu -DOTATATE по-прежнему остается стандартной терапией нерезектабельных/метастазированных высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей тонкого кишечника в случае их прогрессирования на фоне терапии с аналогами соматостатина (G1–2, Ki67 <10%). Однако в последних рекомендациях ESMO (Европейское общество медицинской онкологии) для НЭО с более высоким индексом пролиферации (Ki67 >10%) рекомендуется во второй линии терапия с ингибитором mTOR эверолимус [29]; ^{177}Lu -DOTATATE рассматривается как терапия третьей линии.

Для высокодифференцированных (G1) НЭО поджелудочной железы в случае их прогрессирования на фоне терапии с аналогами соматостатина рекомендуется в первую очередь проведение химиотерапии (стрептозоцин/5-ФУ, капецитабин, сунитиниб); ^{177}Lu -DOTATATE рассматривается как терапия второй линии.

Для G2-НЭО поджелудочной железы терапия аналогами соматостатина признана неэффективной, рекомендуется в качестве терапии первой линии проведение химиотерапии (стрептозоцин/5-ФУ, капецитабин, сунитиниб); в качестве терапии второй линии – лечение препаратом ^{177}Lu -DOTATATE.

Для низкодифференцированных (G3) НЭО поджелудочной железы с Ki67 >10% рекомендуется во второй линии комбинация эверолимуса и сунитиниба, в третьей линии – ^{177}Lu -DOTATATE.

3.2. Показания off-label

Радиотаргетная терапия с ^{177}Lu -DOTATATE применяется для лечения широкого спектра опухолевых заболеваний в случае распространенного метастазирования или локального прогресса, не поддающегося локальной или системной терапии. Непременным условием для проведения терапии с ^{177}Lu -DOTATATE является высокий уровень экспрессии соматостатиновых рецепторов в опухолевых очагах. Помимо гастроэнтеропанкреатических НЭО, ^{177}Lu -DOTATATE успешно используется для терапии следующих опухолей:

- метастатический карциноид легкого;
- нерезектабельные или метастатические параганглиомы и феохромоцитомы;

- метастатический медулярный рак щитовидной железы, резистентный к системной терапии;
- НЭО тимуса и тимомы;
- нерезектабельные прогрессирующие менингиомы при невозможности проведения лучевой терапии;
- нейробластомы.

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ОТБОРУ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ С ^{177}Lu -DOTATATE С УЧЕТОМ ПРИНЦИПОВ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

4.1. Показания

- Гистологически подтвержденные гастроэнтеропанкреатические НЭО G1–G2 в качестве терапии второй линии; G3 в качестве терапии третьей линии (показания in-label, в соответствии с актуальными рекомендациями ESMO)*.
- Показания off-label, см. перечень в пункте 2.2*. Так как PRRT с ^{177}Lu -DOTATATE в этих случаях имеет статус экспериментальной терапии, ее применение должно быть обосновано в каждом конкретном случае. Как правило, PRRT может быть назначена, если стандартные методы лечения исчерпаны или сопряжены с высоким риском осложнений.
- При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE или при ОФЭКТ/КТ с маркерами соматостатиновых рецепторов выявляется повышенная

* Индивидуальное решение о назначении пациенту радионуклидной терапии с ^{177}Lu -DOTATATE должно приниматься междисциплинарной онкологической конференцией с участием специалистов в области ядерной медицины и радиационной онкологии, гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, радиологов, патологов с учетом возможности проведения стандартных и/или альтернативных методов (оперативное лечение, химиотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия, химио- или радиоэмболизация метастазов печени). В зависимости от онкопатологии возможно привлечение специалистов других дисциплин.

экспрессия ССР в метастазах/очагах опухоли*, при этом все очаги оцениваются визуально по шкале Креннинга:

- I степени: интенсивность накопления РФП в опухолевом очаге меньше, чем в паренхиме печени;
- II степени: интенсивность накопления РФП в опухолевом очаге равна накоплению в паренхиме печени;
- III степени: интенсивность накопления РФП в опухолевом очаге больше, чем в паренхиме печени;
- IV степени: интенсивность накопления РФП в опухолевом очаге больше, чем в паренхиме селезенки или почек [13].

Следует отметить, что при наличии показаний in-label терапия по причинам юридического характера должна проводиться с препаратом Лютатера (в странах, в которых этот препарат допущен к клиническому применению). При наличии показаний off-label или отклонений от разрешенных условий применения in-label возможно проведение экспериментальной PRRT с препаратом ^{177}Lu -DOTATATE, синтезированным в собственной лаборатории.

4.2. Противопоказания

Абсолютные:

- неудовлетворительное общее состояние пациента (ECOG >2, индекс Карновского <60%);
- тяжелые психические расстройства;
- беременность.

* В совместных рекомендациях Международного агентства по атомной энергии (IAEA – International Atomic Energy Agency), Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM – European Association of Nuclear Medicine) и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI – Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging), опубликованных в 2013 г., эксперты считают достаточным проведение сцинтиграфии с маркером ^{111}In -pentetreotide или иммуногистохимическое доказательство наличия ССР-позитивных метастазов [30]. Эти рекомендации можно считать устаревшими. Если проведение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE невозможно, следует (в дополнение к планарной сцинтиграфии) как минимум провести ОФЭКТ/КТ-сканирование (предпочтительнее всего с маркером $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид). Результаты иммуногистохимического исследования недостаточны, так как они показывают экспрессию ССР в одном очаге и не могут оценить распространенность метастазирования, а также не могут исключить наличие метастазов с низкой аффинностью к ССР.

Относительные:

- выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл/мин)*;
- выраженная миелосупрессия (лейкоциты $<3,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<75,0 \times 10^9/\text{л}$);
- наличие метастазов, требующих предварительной локальной терапии (например, хирургической стабилизации позвоночника или лучевой терапии);
- недержание кала.

4.3. Типичные побочные эффекты

- Острые побочные эффекты сразу после инъекции не наблюдаются.
- Легкая тошнота и рвота у 20% пациентов.
- Слабость у 25% пациентов, особенно в первые 4 недели после терапии.
- Сухость во рту у 20% пациентов, как правило временная.
- Нефротоксичность I или II степени у 25% пациентов.
- Гематотоксичность III–IV степени у 10% пациентов.

* Если пациент получает гемодиализ, формальные предпосылки для применения препарата Лютагера отсутствуют, но возможна терапия с ^{177}Lu -DOTATATE, синтезированным в собственной лаборатории.

5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРОВЕДЕНИЮ ТЕРАПИИ

5.1. Сопровождающие терапии

Следует исключить комбинацию ^{177}Lu -DOTATATE с пролонгированными аналогами соматостатина, чтобы избежать блокады соматостатиновых рецепторов «холодным» октреотидом (терапию следует проводить не ранее 4 нед. после последней инъекции препарата Sandostatin-LAR). При функциональных НЭО практикуется замена препарата Sandostatin-LAR на препараты короткого действия (последняя инъекция за 24 ч до ^{177}Lu -DOTATATE).

5.2. Исследования, которые должны быть проведены до начала терапии с ^{177}Lu -DOTATATE

1. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE $^{\pm}$, желателно в комбинации с в/в контрастированной КТ в артериальной фазе (при подозрении на поражение печени следует проводить 3-фазное контрастирование).

ПЭТ/КТ с препаратом ^{68}Ga -DOTATOC может применяться для оценки возможности проведения терапии с ^{177}Lu -DOTATATE, так как аффинность указанных лигандов к СР в большинстве случаев идентична. Применение ПЭТ/КТ с препаратом ^{68}Ga -DOTANOC с этой целью недопустимо, так как между лигандами DOTANOC и DOTATATE имеются существенные различия в аффинности к различным субтипам СР. В случае если ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE недоступна, альтернативой может быть проведение ОФЭКТ/КТ с препаратом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tectrotyd. Согласно международным рекомендациям 2013 г., допустимо назначение терапии на основании результатов сцинтиграфии с ^{111}In -pentetreotide (Octreoscan) или результатов

иммуногистохимического исследования [30]. На сегодняшний день эти рекомендации представляются устаревшими.

2. Сцинтиграфия почек с определением клиренса, при необходимости – с фуросемидной нагрузкой.
3. Развернутый анализ красной и белой крови.
4. Биохимический анализ крови, особенно определение показателей почечной функции (креатинин и СКФ).
5. Опухолевые маркеры – хромогранин А и нейрон-специфическая энзолаза.

Некоторые центры проводят ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой, ^{18}F (^{18}F -ФДГ) перед началом терапии с целью исключить ФДГ-позитивные, DOTATATE-позитивные метастазы. Представляется обоснованным проводить ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ только в тех случаях, когда имеются обоснованные подозрения на наличие СР-негативных метастазов или иной онкопатологии.

До назначения терапии врач-радиолог изучает предоставленные документы (заключение онкологического консилиума) и результаты исследований, которые должны быть проведены до начала терапии, и проверяет показания для проведения терапии. Затем составляется план лечения (сроки проведения циклов, сроки лабораторных и диагностических исследований во время каждого цикла и между циклами).

5.3. Подготовка пациентов, проведение терапии

1. Назначение 1 мг антиэметика *Гранисетрона* (Granisetrone) перорально для профилактики тошноты за 30 мин до начала инъекции ^{177}Lu -DOTATATE.
2. Для защиты почек необходимо инфузионное введение стерильного высококонцентрированного раствора аминокислот в течение 4 ч, начиная за 30 мин до начала инъекции ^{177}Lu -DOTATATE.

Состав раствора: на 1 л изотонического раствора NaCl 25 г аминокислоты лизин и 25 г аминокислоты L-аргинин (коммерчески доступна смесь от фирмы SERAG VISSNA). Введение растворов аминокислот приводит к значительному снижению лучевой нагрузки на паренхиму почек, что выражается в уменьшении абсорбированной ренальной дозы на 9–53% [31].

3. Внутривенное введение ^{177}Lu -DOTATATE (рекомендовано введение вручную в виде «медленного» болюса более 30 с), затем

инфузия 1000 мл NaCl 0,9% в течение 3 ч. Возможно использование автоматических инфузоров, снабженных импровизированной защитой из плексиглаза (в этом случае должно быть обеспечено видеонаблюдение для исключения паравазатов), в этом случае проводится медленная инфузия в течение 30–60 мин.

4. При метастазах с компрессией спинного мозга, а также при терапии менингиом показана сопровождающая терапия с гидрокортизоном по следующей схеме: 20 мг дексаметазона внутривенно до введения ^{177}Lu -DOTATATE, в последующие дни 12 мг дексаметазона (доза может варьировать в зависимости от выраженности симптоматики).
5. При недержании мочи необходима предварительная катетеризация мочевого пузыря как минимум на 48 ч с целью исключить контаминацию палаты и оборудования, а также избежать повышенной лучевой нагрузки на мед. персонал.
6. После терапии необходимо симптоматическое введение следующих препаратов:
 - при тошноте:
 - 3 мг гранисетрона (антиэметик) в/в в виде короткой инфузии *или*
 - метоклопрамид (антиэметик, максимально 3 таблетки в день);
 - при выраженных болях:
 - 500 мг новаминсульфона в/в (1/2 ампулы по 1 г) *или*
 - новалгин 20 перорально (20 капель = 500 мг новаминсульфона), максимально 4 г/сут.
7. У пациентов с функциональными нейроэндокринными опухолями и карциноидным синдромом возможно развитие симптоматики, связанной с выбросом в кровь гормонов под воздействием радионуклидной терапии с ^{177}Lu -DOTATATE. По этой причине рекомендуется контроль пульса и артериального давления до и через 10 мин после введения ^{177}Lu -DOTATATE.

5.4. Проведение посттерапевтических скинтиграмм

Дозиметрические измерения, проводимые некоторыми университетскими клиниками, не являются обязательными. Если проводится дозиметрия, требуется программа OLINDA 2.0: количественная оценка сканов после предварительной корегистрации и сегментирования, совмещение планарной скинтиграфии и ОФЭКТ/КТ.

На сегодняшний день многие онкоцентры отказались от дозиметрии, так как ее результаты не влияют на тактику терапии (которая проводится с использованием стандартных доз РФП). Однако проведение посттерапевтического сканирования как такового является необходимым для документации распределения РФП и оценки эффективности терапии (путем сравнения сканов, полученных в ходе каждого цикла).

Согласно рекомендациям немецкого общества ядерной медицины, предусматривается проведение сканов всего тела (1, 24, 48, 72 ч после в/в введения радиофармацевтических лекарственных препаратов [РФЛП]). Как минимум необходимо проведение скана через 1 ч и ОФЭКТ/КТ-скана грудной клетки и живота/таза через 24 *или* 48 ч после введения РФП. Возможность количественной оценки ОФЭКТ-сканов с расчетом стандартизированного уровня накопления (предпосылка: калибровка ОФЭКТ/КТ, наличие программного обеспечения) полезна для сравнения сканов в ходе терапии. При этом перед проведением первого скана (через 1 ч после введения РФП) пациента просят не опорожнять мочевого пузыря (если мочевой пузырь катетеризирован, мочеприемник не опорожнять!). Это нужно для количественной оценки ОФЭКТ-сканов (калибровка сканера).

5.5. Контроль после каждого цикла

На 2-й и 6-й неделе после выписки:

- анализ красной крови (эритроциты, гемоглобин, нейтрофилы, тромбоциты) для исключения токсических реакций костного мозга;
- биохимические показатели функции почек (креатинин и СКФ) для исключения развития почечной недостаточности;
- биохимические показатели функции печени (АСТ, АЛТ, ГГТП, билирубин, ЛДГ, протромбиновое время, альбумин) для исключения развития или прогрессирования метастазов в печени;
- щелочная фосфатаза для ранней диагностики остеодеструктивных изменений;
- С-реактивный протеин для раннего распознавания развития острого воспалительного процесса и/или прогресса опухоли;
- определение опухолевых маркеров (хромогранин А, нейрон-специфическая энлаза) через 4 нед. после терапии.

5.6. Общий план терапии и оценка ее эффективности

Типичный план терапии предусматривает проведение 4–5 циклов терапии с $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ с промежутком в 8 нед. Для оценки эффективности терапии рекомендуется проведение ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ через 2 мес. после окончания 4 (5) циклов терапии; при этом желательно проводить КТ с в/в контрастированием в рамках ПЭТ/КТ.

В индивидуальном порядке может быть принято решение о продолжении терапии. При этом важно учитывать следующие факторы:

- эффективность терапии (сцинтиграфический ответ, ответ по результатам КТ по шкале RECIST). Динамика опухолевых маркеров (хромогранин А, NSE) учитывается, но не является решающей;
- функция почек;
- функция костного мозга;
- при сниженной функции почек или костного мозга: результаты посттерапевтической дозиметрии критических органов.

В случае, когда рассматривается продолжение терапии после 5 циклов, рекомендуется выдержать паузу в 6 мес. до начала 6-го цикла с целью восстановления функции костного мозга.

Для оценки показаний к проведению **цикла очередной терапии** рекомендуется заполнение стандартизированного формуляра (см. Приложение 1).

5.7. Ведение пациентов

- При развитии острой почечной недостаточности консультация нефролога с целью решения вопроса о тактике лечения (гемодиализ?) и целесообразности отказа от последующей терапии или переноса следующего цикла.
- При значениях лейкоцитов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и возникновении лихорадочной инфекции обычно показана госпитализация.
- При значениях тромбоцитов $<10\,000$ без или $<20\,000 \times 10^9/\text{л}$ с соответствующими признаками кровотечения показана госпитализация.
- В случае лейкопении, признаков инфекции или тромбоцитопении без признаков кровотечения госпитализация не требуется.
- Трансфузия концентратов эритроцитов требуется только при симптоматической анемии; у хронически адаптированных пациентов это, как правило, ожидается при гемоглобине $<8,5$ г/дл.

6. ПРОФИЛЬ ОТДЕЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ИНСТИТУТА ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ (Химки, АО «Медицина»)

В отделении РНТ Института ядерной медицины (Химки, АО «Медицина») проводятся работы с открытыми источниками ионизирующего излучения (ИИИ) по 2-му и 3-му классам, связанные с диагностическим и терапевтическим применением РФП.

Организация технологий работ с ИИИ в отделении РНТ основана на утвержденном АО «Медицина» Положении об отделении РНТ, нормативных документах НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010, МУ 2.6.1.1892–04, СанПиН 2.6.1.2368-08, лицензии Ростехнадзора, санитарно-эпидемиологических заключениях и согласованных с территориальными органами Роспотребнадзора инструкциях по радиационной безопасности.

При строительстве центра проектными решениями предусмотрена максимальная локализация технологического процесса – отделение РНТ размещается в отдельной части здания и занимает часть первого этажа и часть помещений в цокольном этаже.

Отделение радионуклидной терапии по функциональному назначению состоит из блока радионуклидного обеспечения, блока «активных» радиологических палат и блока общих помещений.

Помещения блока «активных» радиологических палат (14 «активных» коек) размещаются на первом этаже, в составе: шесть радиологических палат на одну койку (пом. 1032, 1035, 1037, 1040, 1043, 1047), четыре палаты на две койки (пом. 1049, 1052, 1055, 1058), буфетная (пом. 1061), моечная (пом. 1060), кабинет радиометрии *in vivo* (пом. 1025), радиометрическая (пом. 1028), санитарная комната (пом. 1062), кладовая грязного белья (пом. 1064), санпропуск-

ники для пациентов (отдельно мужской [пом. 1072 и 1010] и женский [пом. 1075 и 1076]).

Помещения блока радионуклидного обеспечения размещаются на первом и цокольном этажах. На первом этаже предусмотрены помещения блока радионуклидного обеспечения, в составе: фасовочная РФП (пом. 1095), моечная (пом. 1094), процедурная для I-131 (пом. 1093) для перорального введения, процедурная введения РФП (пом. 1099) для внутривенного введения, перевязочная (процедурная для радиосиноэктомии) (пом. 1096), помещение пребывания амбулаторных пациентов после введения РФП (пом. 1101).

На цокольном этаже расположены такие помещения, как: помещение приема и распаковки РФП, генераторов (пом. 0108), хранилище РФП, генераторов (пом. 0101), помещение передачи РФЛП, генераторов для РНТ (пом. 0100), хранилище твердых радиоактивных отходов (РАО) (пом. 0081) с морозильной камерой, хранилище РАО (пом. 0076, 0077), хранилище пищевых отходов, загрязненных радионуклидами (пом. 0078), помещение станции спецочистки жидких радиоактивных отходов (пом. 0083), кладовая грязного радиоактивного белья пациентов и персонала (пом. 0152), помещение ремонта оборудования (пом. 0095), санпропускники для персонала – отдельно для мужчин и для женщин (пом. 0125–0134).

Помещения блока общего назначения расположены на первом и цокольном этажах. На первом этаже предусмотрены: вестибюль ожидания пациентов и сопровождающих (пом. 1106), пост дежурной медсестры (пом. 1024), кабинет дежурного врача (пом. 1022), кабинет сестры хозяйки с кладовой расходных материалов (пом. 1020), кабинет медфизика (пом. 1019), кабинет старшей медсестры (пом. 1113), кабинет заведующего (пом. 1114), переговорная (пом. 1116). На цокольном этаже предусмотрен блок помещений общего назначения, в составе: гардероб верхней одежды медицинского персонала (радионуклидной диагностики [РНД] и РНТ) (пом. 0119), гардероб домашней и рабочей одежды персонала РНД и РНТ (жен.) (пом. 0113), гардероб домашней и рабочей одежды персонала РНД и РНТ (муж.) (пом. 0117).

Все радиоактивные вещества (РВ), поступающие в центр, в транспортных упаковках доставляются через отдельный вход, расположенный на цокольном этаже, в помещение приема и распаковки (пом. 0108). Ко входу для приемки источников обеспечен подъезд с твердым покрытием для специальных автомашин, через который не проходят ни персонал, ни пациенты, ни другие посторонние лица.

При соответствии поступившего груза сопроводительным документам в этом помещении из упаковок извлекаются защитные контейнеры с радионуклидными источниками и передаются в хранилище РФП и генераторов (пом. 0101) с помощью защитных тележек толщиной свинцовой защиты 40 мм (пом. 158, 159). В хранилище предусмотрены шкаф холодильный фармацевтический (пом. 201), сейфы для хранения РФЛП толщиной свинцовой защиты 40 и 50 мм (пом. 160 и 161), сейфы радиационно-защитные для хранения генераторов технеция-99 (пом. 162), шкафы защитные для хранения РФЛП толщиной свинцовой защиты 10 мм (пом. 165). При отсутствии работ по приемке и выдаче РВ хранилище постоянно закрыто, оно опечатывается пломбой-наклейкой лицом, ответственным за получение, хранение, движение и списание РВ в центре, и находится под охранной сигнализацией. На защитных сейфах, где хранятся источники, нанесена ясная схема их размещения внутри сейфа, чтобы нужный источник можно было найти и забрать в минимально короткое время. Транспортировка источников из хранилища в фасовочную производится только в защитных контейнерах на транспортной тележке.

РФП для ПЭТ на основе ^{18}F -ФДГ и прочие РФП с ^{18}F , а также генераторы ^{68}Ga передаются сразу же в фасовочную ПЭТ (пом. 2119) с помощью специального подъемника П7 для ПЭТ (пом. 0107). Генераторы технеция-99m сразу по приемке передаются в фасовочную для ОФЭКТ (пом. 2109) – с помощью подъемника П1 (пом. 0093).

При использовании готовых РФП процесс подготовки к введению пациентам выглядит следующим образом. В соответствии с заявкой на введение определенных активностей РФП пациентам нужный контейнер или контейнеры в жестяной банке доставляют из хранилища РФП, генераторов (пом. 0101) в фасовочные соответствующего подразделения (пом. 1095, 2109 и 2119). В фасовочную для РНТ (пом. 1095) контейнеры передаются с помощью подъемника П5 (пом. 0100), в фасовочную для ПЭТ (пом. 2119) – с помощью подъемника П7 (пом. 0107), в фасовочную для ОФЭКТ (пом. 2109) – с помощью подъемника П1 (пом. 0093).

7. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПЕРСОНАЛА, КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА И ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ С ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ РНТ С ^{177}Lu -DOTATATE

Комплектация персонала отделения на 14 коек (предложение):

- 2 врача со специализацией по ядерной медицине и/или радиологии *или*
- 1 врач со специализацией по ядерной медицине и/или радиологии;
- 1 врач со специализацией по онкологии.

Дополнительная квалификация врачебного персонала:

- проведение трансфузий;
- опыт расшифровки сканов ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ;
- документально подтвержденные знания критериев контроля качества РФЛП по стандарту GMP;
- 2 медицинских физика.
- 2 медсестры.
- 1 сестра-хозяйка.

Оборудование:

- Сканер ОФЭКТ/КТ с возможностью проведения диагностических КТ-сканов с контрастным усилением.
- Комплект коллиматоров ME (middle energy).
- Опция: оборудование и программное обеспечение для количественной оценки ОФЭКТ/КТ-сканов.
- Сканер ПЭТ/КТ, возможность получения РФЛП ^{68}Ga -DOTATATE или ^{68}Ga -DOTATOC.

Специфические требования контроля качества:

- Наличие комплекта документации по стандартной операционной процедуре.
- Наличие документированной системы мониторинга контроля качества РФП (по всей цепочке от производства до введения пациенту).
- Участие врачебного персонала в междисциплинарных онкологических консилиумах.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Формуляр для оценки показаний и подготовки пациентов к циклу терапии с ^{177}Lu -DOTATATE

ФИО пациента: _____
дата рождения: ____ . ____ . _____ телефон: _____ / _____
e-mail: _____ @ _____

Лечащий врач _____
телефон: _____ / _____
e-mail: _____ @ _____

Вид опухоли: _____
Локализация: _____
Метастазы: _____

Факторы риска нефротоксичности: _____
диабет: да/нет; гипертоническая болезнь: да/нет;
заболевания почек: да/нет. Если да, какие? _____

Предшествующие терапии (от...до):
биотерапия (сандостатин, октреотид LAR) _____
химиотерапия: _____
локальная терапия (RFA, TACE, SIRT) _____

ЛТ: _____

Радионуклидная терапия: _____

Суммарная доза ^{177}Lu : _____ ГБк

Переносимость последнего цикла терапии с ^{177}Lu -DOTATATE:

Степень токсической реакции _____

Нейтропения _____

Тромбоцитопения _____

Анемия _____

Субъективные данные о побочных эффектах (напр., тошнота, боли):

Лабораторные показатели:

Сцинтиграфическая оценка функции почек

Нормированный тубулярный клиренс MAG3 (TER): _____ мл/мин

Дата исследования: _____

СКФ (нормированный): _____ мл/мин Дата: _____

Креатинин: _____ мг/дл Дата: _____

Картина крови Значение Дата:

лейкоциты _____

тромбоциты _____

гемоглобин _____

Запланированная доза $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$: _____ МБк

Подпись врача: _____

Подпись медицинского физика: _____

Дата: _____

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ПЭТ/КТ в практической онкологии // Нейроэндокринные опухоли / М.Б.Долгушин, И.С.Стилиди, С.М.Каспшик, М.Р.Плоткин. – М., 2021. – Гл. 3.15. – С. 470–483.
2. *Begum N., Maasberg S., Plöckinger U. et al.* Neuroendocrine Tumours of the GI Tract – Data from the German NET Registry // *Zentralbl. Chir.* – 2014, Jun. – Vol. 139(3). – P. 276–283.
3. *Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al.* One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3063–3072.
4. *Бабичев К.Н., Станишевский А.В., Свистов Д.В.* Менингиомы IV желудочка головного мозга. Случай из практики и обзор литературы // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н.Бурденко. – 2019. – Т. 83(3). – С. 77–86.
5. *Friedlander R.M., Ojemann R.G., Thornton A.F.* Management of meningiomas of the cavernous sinus: conservative surgery and adjuvant therapy // *Clin. Neurosurg.* – 1999. – Vol. 45. – P. 279–282.
6. *Stafford S.L., Perry A., Suman V.J. et al.* Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988 // *Mayo Clin. Proc.* – 1998. – Vol. 73. – P. 936–942.
7. *Reubi J.C., Lang W., Maurer R. et al.* Distribution and biochemical characterization of somatostatin receptors in tumors of the human central nervous system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – Vol. 65. – P. 65–73.
8. *Krenning E.P., Bakker W.H., Breeman W.A. et al.* Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin // *Lancet.* – 1989. – Vol. 1(8632). – P. 242–244.
9. *Bombardieri E., Ambrosini V., Aktolun C.* ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – Vol. 37. – P. 1441–1448.
10. *Janssen I., Blanchet E.M., Adams K. et al.* Superiority of [⁶⁸Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of

- SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 17(21). – P. 3888–3895.
11. *Fallahi B., Manafi-Farid R., Eftekhari M. et al.* Diagnostic Efficiency of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT as Compared to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreotide SPECT/CT and Conventional Morphologic Modalities in Neuroendocrine Tumors // *Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 129–140.
 12. *Briganti V., Cuccurullo V., Berti V. et al.* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases) // *Curr. Radiopharmaceuticals.* – 2020. – Vol. 13. – P. 166–176.
 13. *Kwekkeboom D.J., Krenning E.P.* Somatostatin receptor imaging // *Semin. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 32. – P. 84–91.
 14. *Dutour A., Kumar U., Panetta R. et al.* Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors // *Int. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 76. – P. 620–627.
 15. *Schulz S., Pauli S.U., Schulz S. et al.* Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent over expression of somatostatin receptor subtype sst2A // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1865–1874.
 16. *Soto-Montenegro M.L., Peña-Zalbidea S., Mateos-Pérez J.M. et al.* Meningiomas: a comparative study of ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTANOC and ^{68}Ga -DOTATATE for molecular imaging in mice // *PLoS One.* – 2014, Nov. 4. – Vol. 9. – P. e111624.
 17. *Afshar-Oromieh A., Giesel F.L., Linhart H.G. et al.* Detection of cranial meningiomas: comparison of ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1409–1415.
 18. *Rachinger W., Stoecklein V.M., Terpolilli N.A. et al.* Increased ^{68}Ga -DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue // *J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 56(3). – P. 347–353.
 19. *Nyuyki F., Plotkin M., Graf R. et al.* Potential Impact of ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT on Stereotactic Radiotherapy Planning of Meningiomas // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2010. – Vol. 37. – P. 310–318.
 20. *Graf R., Nyuyki F., Steffen I.G. et al.* Contribution of (^{68}Ga)-DOTATOC PET/CT to Target Volume Delineation of Skull Base Meningiomas Treated With Stereotactic Radiation Therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85. – P. 68–73.
 21. *Gehler B., Paulsen F., Oksüz M.O. et al.* [^{68}Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning // *Radiat. Oncol.* – 2009. – Vol. 18(4). – P. 56.

22. *Combs S.E., Welzel T., Habermehl D. et al.* Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and ^{68}Ga -DOTATOC-PET // *Acta Oncol.* – 2013. – Vol. 52. – P. 514–520.
23. *Levine R., Krenning E.P.* Clinical history of the theranostic radionuclide approach to neuroendocrine tumors and other types of cancer: historical review based on an interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine // *J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 58. – P. 3S–9S.
24. *Valkema R. et al.* Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA (0), Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(0)-octreotate // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 83–91.
25. *Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. et al.* Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 125–135.
26. *Strosberg J., Caplin M., Ruszniewski P. et al.* Overall survival and long-term safety data from the NETTER-1 trial: ^{177}Lu -Dotatate vs. high-dose octreotide in patients with progressive midgut NETs. Presented at: 2021 World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 30–July 3, 2021; Virtual. Abstract O-2.
27. *Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L. et al.* Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2124–2130.
28. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutatheraepar-product-information_de.pdf
29. *Pavel M., Öberg K., Falconi M. et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31. – P. 844–860.
30. *Bodei L., Mueller-Brand J., Baum R.P. et al.* The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2013. – Vol. 40. – P. 800–816.
31. *de Jong M., Krenning E.P.* New advances in peptide receptor radionuclide therapy // *J. Nucl. Med.* 2002. – Vol. 43. – P. 617–620.

**Ройтберг Григорий Ефимович,
Плоткин Михаил**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ
ПРИМЕНЕНИЮ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ
С ПРЕПАРАТОМ ^{177}Lu -DOTATATE (PRRT)
В ОТДЕЛЕНИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ**

Методические рекомендации

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 09.04.21. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,5.
Гарнитура Таймс. Тираж 500 экз. Заказ №

Издательство «МЕДпресс-информ».
121069, г. Москва, ул. Поварская, дом 31/29, пом. VI, ком. 2, офис 15
e-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru
www.03book.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета
в ПАО «Т8 Издательские Технологии»
109316, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 42, к. 5