



Точка зрения

Радиотераностика нейроэндокринных неоплазий: *quo vadis*

Румянцев П.О.¹

Нейроэндокринные неоплазии объединены по принципу нейроэндокринного происхождения и представлены гетерогенной группой опухолей различного потенциала злокачественности и биологического поведения. Эти опухоли могут локализоваться где угодно, но чаще всего – в гастроинтестинальной системе. Способность клеток опухоли экспрессировать специфические рецепторы и особенности метаболических процессов позволяют успешно применять молекулярную визуализацию (однофотонная эмиссионная компьютерная томография/позитронная эмиссионная томография) и радиотаргетную терапию для

диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями. Наибольшее применение в клинической практике получила соматостатин-рецепторная (рецепторы 2-го типа) радиотераностика. Улучшение диагностико-терапевтических характеристик новых радиолигандов, открытие новых рецепторно-метаболических мишеней, расширение спектра «медицинских» радиоизотопов и создание новых тераностических пар расширяют горизонты радиотераностики как интеграционное направление в современной биомедицине. В статье суммирован накопленный в мире опыт, освещено текущее состояние

и перспективы развития радиотераностики нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, радиотераностика, тераностика, молекулярная визуализация, радиотаргетная терапия

Для цитирования: Румянцев П.О. Радиотераностика нейроэндокринных неоплазий: *quo vadis*. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):297–303. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-048.

Поступила 18.10.2021; доработана 06.11.2021; принята к публикации 08.11.2021; опубликована онлайн 16.11.2021

Bene dignóscitur, bene curátur
Хорошо распознается, хорошо лечится
Гиппократ

Тераностика – новое направление в медицине

Термин «тераностика» стал набирать популярность с начала 2000-х – именно тогда появились первые публикации. Словосочетание родилось от слияния греческих слов *therapo* (терапия) и *gnosis* (распознавание, то есть диагностика). В научный обиход вошли термины «терагностика» и «тераностика», но последний возобладал. Принцип тераностики состоит в использовании диагностически информативного молекулярного метаболита, который впоследствии может быть применен с доказанным терапевтическим эффектом при минимальной токсичности.

Эндокринология стала «колыбелью» радиотераностики. Впервые радиоактивный йод для лечения болезни Грейвса (диффузный токсический зоб) применил в США эндокринолог Saul Hertz в январе 1940 г., а в 1942 г. эндокринолог Samuel Seidlin выполнил первую радиойодтерапию отдаленных метастазов рака щитовидной железы [1]. Объектом лечения был прогрессирующий тиреотоксикоз, вызванный в первом случае болезнью Грейвса, а во втором – гормональной гиперфункцией отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в легких. В обеих ситуациях

Румянцев Павел Олегович – д-р мед. наук, заместитель главного врача¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>
✉ 117312, г. Москва, проспект 60-летия Октября, 17–5, Российская Федерация.
E-mail: pavelrum@gmail.com

одно и то же действующее вещество – радиоактивный йод – было использовано и с диагностической, и с лечебной целью. Следующая волна взрывного развития радиотераностики наблюдалась через 75 лет в связи с появлением и распространением новых технологий.

Нужна ли радионуклидная диагностика после появления позитронно-эмиссионной томографии?

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), или двухфотонная эмиссионная томография, – радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека, который при помощи специального визуализирующего оборудования (ПЭТ-сканер) позволяет отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. В качестве активных соединений можно использовать вещества, участвующие в клеточном метаболизме, лиганды определенных рецепторов либо моноклональные антитела (см. ниже – радиотаргетные препараты).

Появление ПЭТ несколько не «отодвинуло» радионуклидную диагностику, или однофотонную

¹ ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8, Российская Федерация

эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) – так принято именовать этот метод в зарубежной литературе. Так, например, появление компьютерной рентгеновской томографии не стало причиной отказа от обычных рентгеновских исследований. ПЭТ расширила и повысила разрешающую способность ОФЭКТ в области молекулярной визуализации. При этом методом выбора при радионуклидной терапии, индивидуальной дозиметрии и радионавигационной хирургии остается ОФЭКТ. Показания для назначения ПЭТ или ОФЭКТ определяются степенью метаболической активности патологического очага и его размером. При одинаково высокой метаболической активности порог детекции патологического очага на современном аппарате ОФЭКТ/КТ составляет 6–7 мм, а для ПЭТ/КТ – 3–4 мм. Таким образом, ПЭТ и ОФЭКТ прекрасно дополняют друг друга в области молекулярной визуализации, при этом метод ПЭТ более чувствительный, тогда как специфичность методов идентична [2].

Радиотаргетные препараты с патогенетической точки зрения можно разделить:

- на радиометаболические (^{131}I , ^{223}Ra , МЙБГ- ^{131}I , ^{153}Sm -Оксабифор и др.) – радиофармацевтический препарат заходит в клетку и участвует в специфическом клеточном метаболизме (синтез гормонов или биологических медиаторов);
- на радиолигандные ($^{177}\text{Lu}/^{67}\text{Cu}/^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE/TOC/NOC, -PSMA, -FAPI, интегрин и др.) – радиофармпрепарат (лиганд) соединяется с определенными рецепторами на клетках опухоли по принципу антигена;
- на радиоиммунные ($^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}/^{131}\text{I}/^{225}\text{Ac}$ -моноклональные антитела) – радиофармацевтический препарат соединяется со специфическим рецептором на поверхности опухолевых клеток моноклональным антителом.

В диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО) используются радиометаболические и радиолигандные препараты.

Радиометаболические препараты для тераностики в эндокринологии

Радиометаболическая радионуклидная терапия использует «простые» метаболические субстраты: например, йод-131, который захватывается тиреоидными клетками, где бы они ни находились. В случае дифференцированного рака щитовидной железы йод-накопительная способность опухолевых клеток, как правило, сохраняется. В случае костных остеобластических метастазов «эксплуатируется» повышенный метаболизм кальция (используются такие кальциевые миметики, как стронций-89

(бета-излучатель) или радий-223 (альфа-излучатель)), а также фосфорсодержащие соединения (EDTMP или оксабифора), меченные самарием-153, рением-188 или лютецием-177.

В случае хромаффинных НЭО надпочечниковой (феохромочитома) или вненадпочечниковой (нейробластома, параганглиома) локализации применяется предшественник норадреналина метайодбензилгуанидин (МЙБГ). С целью радиометаболической терапии недавно в США был зарегистрирован препарат иобенгуан (Азедра), который представляет собой МЙБГ с замещенным в метапозиции стабильным йодом на радиоактивный йод-131, что позволяет использовать МЙБГ не только для визуализации, но и для лечения опухоли из хромаффинной ткани. Для производства радиофармпрепарата Азедра используется технология Ultratrace, запатентованная в США, позволяющая выполнять твердофазное замещение стабильного йода на йод-131 в МЙБГ. В результате удается получать МЙБГ с гораздо более высокой удельной активностью (англ. high specific activity, HSA) – в 58 раз выше, чем у МЙБГ по старой технологии (92,5 МБк/мкг против 1,59 МБк/мкг соответственно). Это позволило повысить не только эффективность, но и безопасность лечения, так как массы радиоактивного вещества для введения нужно в 6 раз меньше (0,2 мг против 1,2 мг соответственно) [3].

Радиолигандные препараты для тераностики в эндокринологии

Соматостатиновые рецепторы – сопряженные с G-белком рецепторы (ССTr), экспрессирующиеся в подавляющем большинстве НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Из 5 возможных подтипов соматостатиновых рецепторов наиболее часто встречается подтип 2 – примерно у 90% опухолей ЖКТ. Экспрессия соматостатиновых рецепторов существенно ниже и наблюдается реже в низкодифференцированных (G3), чем в высокодифференцированных (G1–2) НЭО. НЭО легких часто экспрессируют рецепторы к соматостатину подтипов 2, 3 и 5. Некоторая экспрессия соматостатиновых рецепторов показана у хромаффинных опухолей (феохромочитома, параганглиома, нейробластома), при медулярном раке щитовидной железы и инсулиномах [4].

Аналоги соматостатина, которые могут связываться с различными подтипами соматостатиновых рецепторов, были предложены в качестве активных субстратов для ОФЭКТ и ПЭТ (табл. 1).

В зависимости от типа НЭО и, соответственно, предполагаемого типа экспрессирующегося соматостатинового рецептора можно выбрать



^{68}Ga -DOTA-TATE, который используется для визуализации НЭО с ССТр2, ^{68}Ga -DOTA-NOC – для подтипов ССТр3 и ССТр5, ^{68}Ga -DOTA-TOC для ССТр5 и др. К наиболее применяемым препаратам относятся ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC (в связи с наибольшей распространенностью соответствующих подтипов ССТр). Чувствительность соматостатин-рецепторной ПЭТ/КТ с этими радиофармпрепаратами и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC варьирует от 88 до 93%, специфичность – от 88 до 95% [2, 5, 6].

Введение радиоактивного лютеция-177 в радиофармпрепарат со сродством к ССТр сделало из диагностического средства радиотерапевтическое. В 2017 г. J. Strosberg и соавт. опубликовали результаты рандомизированного клинического исследования III фазы (NETTER-1), сравнивающего эффективность и безопасность лечения прогрессирующих НЭО ЖКТ, содержащих ССТр2, препаратом ^{177}Lu -DOTA-TATE (Лютатера) и обычным аналогом соматостатина октреотидом. В результате исследования было показано существенное преимущество ^{177}Lu -DOTA-TATE (Лютатера) в улучшении безрецидивной и общей выживаемости пациентов при хорошей переносимости лечения [7].

Интеграционная модель радиотераностики

Важным этапом выбора метода визуализации считается оценка уровня биомаркеров НЭО в крови и моче. Для медулярного рака щитовидной железы, например, пороговое значение для назначения ПЭТ/КТ с ^{18}F -DOPA или ОФЭКТ/КТ с Текротидом – уровень кальцитонина крови более 150 пг/мл. Показанием к назначению любого метода молекулярной визуализации при НЭО служит повышение уровня хромогранина А в крови или других маркеров в соответствии с предполагаемой гормональной активностью НЭО [5]. С учетом особенностей исследуемой опухоли и доступности методов обследования проводится выбор молекулярной визуализации.

Раньше для ОФЭКТ-диагностики соматостатиновых рецепторов применялся ^{111}In -Октреоскан (пентреотид – меченный радиоактивным индием октреотид, аналог соматостатина с высоким сродством к ССТр2 и ССТр5). Препарат был менее доступен и неудобен в клинической практике ввиду ограниченности и сложности производства ^{111}In (реакторный изотоп), заказа и доставки в медицинское учреждение. Появившаяся в последние годы возможность выполнения ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Текротид) значительно расширяет возможности радионуклидной

Таблица 1. Нейроэндокринные неоплазии «глазами» молекулярной визуализации, ключевых биомаркеров и радиотаргетной терапии

Показатель	НЭО	МРЩЖ	Хромаффинные НЭО**
Метод выбора молекулярной визуализации*			
ОФЭКТ/КТ с Текротидом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-TOC) или ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/NOC/TOC	1 (G1–G2)	2	2
ПЭТ/КТ с ^{18}F -DOPA	2	1	Не показана
ОФЭКТ/КТ с МИБГ (^{123}I)	Не показана	Не показана	1
ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG	3 (G3)	Не показана	Не показана
Биомаркеры для назначения молекулярной визуализации			
Уровень биомаркеров	XrA, 5-ГИУК > ВГРЗ†	Кальцитонин > 150 пг/мл	Метанефрин, норметафрин в моче > ВГРЗ†
Адьювантная радиотаргетная терапия			
Возможные радиофармпрепараты	Лютатера* (^{177}Lu -DOTA-TATE)	–	Азедра (МИБГ (^{131}I) HSA), Лютатера (^{177}Lu -DOTA-TATE)

ВГРЗ – верхняя граница референсных значений, КТ – компьютерная томография, МИБГ – метайодбензилгуанидин, МРЩЖ – медулярный рак щитовидной железы, НЭО – нейроэндокринные опухоли, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, XrA – хромогранин А, 5-ГИУК – 5-гидроиндолуксусная кислота

*Цифры 1, 2, 3 означают приоритет последовательности выполнения исследования

** К нейроэндокринным хромаффинным опухолям относят феохромоцитому, параганглиому и нейробластому

† Не является обязательным показанием для назначения

‡ В Российской Федерации препарат не зарегистрирован

диагностики опухолей, экспрессирующих ССТр [6]. Препарат можно изготовить в радиоизотопной лаборатории в любое время, цели его использования охватывают стадирование НЭО до операции, опухолеотропную гамма-навигацию во время операции и топическую диагностику рецидива опухоли при диспансерном наблюдении. Метод ОФЭКТ доступнее и дешевле, чем ПЭТ. Сканеров ОФЭКТ в мире в 5 раз больше, чем ПЭТ-сканеров (26 840 против 5450 соответственно), а в Российской Федерации это соотношение еще выше. Кроме того, во многих регионах Российской Федерации соматостатин-рецепторная ОФЭКТ включена в программу обязательного медицинского страхования (ОМС). В тех регионах, где в программе ОМС отсутствует ОФЭКТ, рекомендую включить это исследование в программу ОМС с учетом его более низкой стоимости и простоты выполнения в сравнении с ПЭТ (табл. 2, рис. 1, 2) [6].

Таблица 2. Радиотераностика нейроэндокринных опухолей (интеграционная модель)

Этапы лечебно-диагностического процесса	Диагностика (молекулярная визуализация)		Операция	Дозиметрия	Радионуклидная терапия	Диспансерное наблюдение
Цель	Стадия опухоли, экспрессия соматостатиновых рецепторов в клетках опухоли, контроль эффективности лечения		Интраоперационная радионавигация	Радиокинетика, планирование радионуклидной терапии	Дозиметрически обоснованная радиотаргетная терапия	Выявление и локализация рецидива опухоли, план ведения
Методы молекулярной визуализации	ОФЭКТ/КТ	ПЭТ/КТ	Гамма-зонд	ОФЭКТ	ОФЭКТ/КТ	ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ
Радио-фармпрепарат	^{99m} Tc-EDDA-TOC (Тектротид)	⁶⁸ Ga-DOTA-TATE/NOС/ТОС	^{99m} Tc-EDDA-ТОС (Тектротид), ^{99m} Tc-нанокolloид (сторожевые лимфоузлы)	¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE (Лютатера)*, ¹⁷⁷ Lu-DOTA-ТОС (3-я фаза РКИ)	^{99m} Tc-EDDA-ТОС (Тектротид), ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE/NOС/ТОС	
Дополнительные методы диагностики	УЗИ, МСКТ, МРТ, гистология + иммуногистохимия, биопсия, хромогранин А, 5-ГИУК, генетические предикторы					

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, УЗИ – ультразвуковое исследование, 5-ГИУК – 5-гидроиндолуксусная кислота

* В Российской Федерации радиолигандный препарат не зарегистрирован

Перспективы развития радиотераностики

С целью повышения эффективности соматостатин-рецепторных диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов осуществляется переход с применяющихся сегодня агонистов рецепторов соматостатина (в основном 2-го типа) на антагонисты соматостатина. Рецепторная

аффинность агонистов и антагонистов сопоставима, но у последних гораздо больше потенциальных сайтов связывания. Применение принципа тераностики позволяет вначале визуализировать опухоль на ПЭТ/КТ, например, с ⁶⁸Ga-OPS201, и после локализации НЭО и подтверждения экспрессии ССт₁ опухолью провести радионуклидную терапию

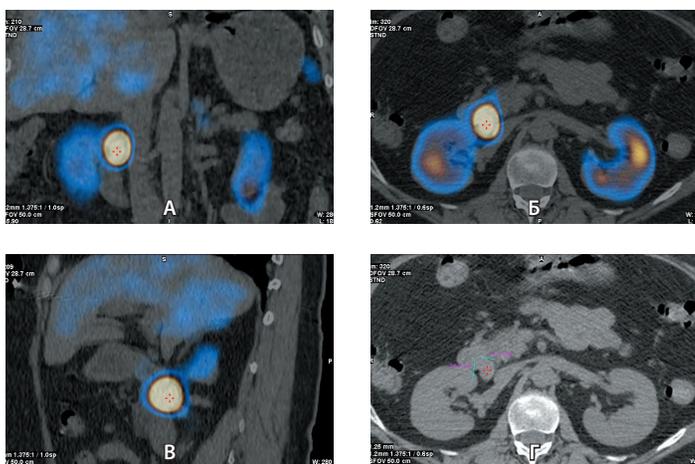


Рис. 1. А–В – визуализация при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/ компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) с Тектротидом (^{99m}Tc-EDDA-ТОС) нейроэндокринной гастринсекретирующей опухоли поджелудочной железы. Анализ крови: гастрин > 1000 пг/мл (13–115 пг/мл), хромогранин А – 1625 нг/мл (< 100 нг/мл); **Г** – визуализация проекции **Б** на КТ (без режима ОФЭКТ/КТ)

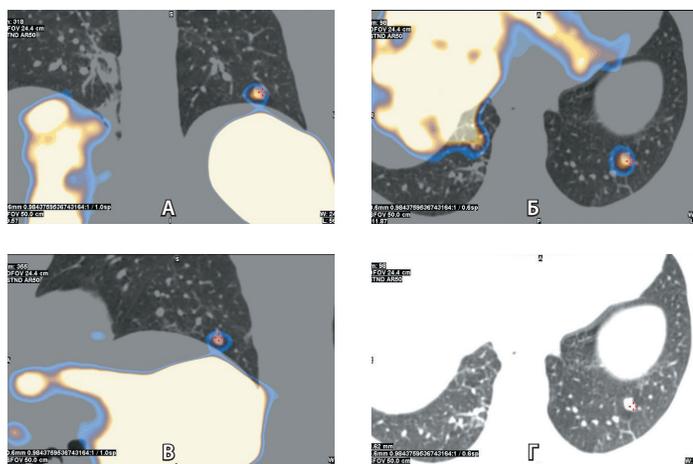


Рис. 2. А–В – визуализация при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/ компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) с Тектротидом (^{99m}Tc-EDDA-ТОС) АКГГ-секретирующей нейроэндокринной опухоли в левом легком с клинической картиной гиперкортицизма. Анализ крови: адренокортикотропный гормон (АКТГ) (вечер) 68,35 пг/мл, кортизол в слюне в 23:00 46,15 нмоль/л, кортизол в суточной моче 7060 нмоль/сут; **Г** – визуализация проекции **Б** на КТ (без режима ОФЭКТ/КТ)



с ^{177}Lu -OPS202, затем отследить результат можно при помощи посттерапевтической ОФЭКТ/КТ.

Для молекулярной визуализации доброкачественных инсулином и гиперинсулинизма у детей, при которых соматостатин-рецепторная скинтиграфия обладает слабой информативностью, за рубежом успешно используются радиофармпрепараты, тропные к рецептору глюкагонподобного пептида 1-го типа. В связи с тем что нативный лиганд глюкагонподобного пептида 1-го типа моментально разрушается ферментом дипептидилпептидазой-4, разработан его защищенный от деградации лиганд-аналог exendin-4. Таким образом, для топической молекулярной визуализации инсулином можно использовать ПЭТ/КТ с применением ^{68}Ga -DOTA-exendin-4, а также ОФЭКТ/КТ с применением $\text{Lys}^{40}(\text{AhxNYNIC-}^{99\text{mTc}}\text{]EDDA})\text{NH}_2$ -exendin-4 (в Российской Федерации не зарегистрированы). В клетках злокачественных инсулином часто экспрессируются соматостатиновые рецепторы 2-го типа, поэтому методом выбора в таких случаях выступает соматостатин-рецепторная скинтиграфия (ОФЭКТ или ПЭТ).

В клетках дедифференцированных нейроэндокринных карцином, не экспрессирующих соматостатиновые рецепторы 2-го типа, описана гиперэкспрессия хемокиновых рецепторов 4-го типа (CXCR4). В серии клинических исследований показана тераностическая эффективность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -Pentixafor и последующей радиотаргетной терапией $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather [5, 8]. Исследования продолжаются.

Ауторадиографические исследования (на клеточных линиях) обнаружили трансмембранный G-связанный рецептор холецистокинина-2 (ХЦК2р) в качестве перспективной мишени для радиотераностики. Гиперэкспрессия ХЦК2р зафиксирована более чем в 90% случаев медулярного рака щитовидной железы, а также при мелкоклеточном раке легкого. В случае медулярного рака данная находка представляется многообещающей, с учетом того, что эта агрессивная нейроэндокринная карцинома крайне редко и слабо экспрессирует рецепторы к соматостатину, поэтому возникают проблемы с молекулярной визуализацией и радионуклидной терапией. Это особенно актуально в связи с тем, что 40–50% медулярных карцином первично выявляются на стадии с отдаленными метастазами [9].

Мезентериальный фиброз – опасное осложнение НЭО, чреватое жизнеугрожающей обструкцией и ишемией кишечника. Фибробласт-активирующие протеины (англ. fibroblast activation protein, FAP) чрезмерно экспрессированы

в опухоль-ассоциированных фибробластах большого числа (более 30) злокачественных опухолей, и НЭО тут не исключение [10]. Сегодня радиофармпрепараты с FAP-специфическими ингибиторами интенсивно изучаются для радиотераностики НЭО в серии экспериментальных исследований. Разрабатываются новые радиолиганды (как для радионуклидной диагностики, так и для терапии), обладающие более высокой селективностью к клеткам опухоли [10].

Расширяется также перечень радиоактивных изотопов для радиотераностики. Среди бета-излучающих изотопов, помимо широко известных $^{131}\text{I}/^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$, наиболее перспективны, на мой взгляд, изотопы меди, скандия и тербия (соответственно, меченные ^{64}Cu радиофармпрепараты для ПЭТ-диагностики и ^{67}Cu – для радионуклидной терапии). У изотопа ^{64}Cu относительно короткий период полураспада – 12,7 часа (^{18}F – 110 мин, ^{68}Ga – 68 мин), высокое пространственное разрешение и образование стабильных комплексов с хелатирующими агентами, поэтому интерес к нему нарастает [11]. Другой не менее интересный радиоизотоп для радиотераностики – скандий, соответственно, меченные ^{44}Sc радиофармпрепараты для диагностики (ПЭТ/КТ) и ^{47}Sc – для радионуклидной терапии. Период полураспада позитрон-излучающего ^{44}Sc составляет 4 часа. По химическим свойствам и биологическому поведению скандий подобен хорошо изученному лютецию-177 (^{177}Lu , период полураспада 6,65 сут, бета-энергия 134 кэВ, гамма-энергия (10%) 208 кэВ) и иттрию-90 (^{90}Y , период полураспада 2,67 сут, бета-энергия 934 кэВ, гамма-энергия отсутствует). С радиобиологической точки зрения изотопы ^{67}Cu (период полураспада 2,58 сут, бета-энергия 562 кэВ, гамма-энергия (50%) – 185 кэВ) и ^{47}Sc (период полураспада 3,35 сут, бета-энергия 162 кэВ, гамма-энергия (68%) – 159 кэВ) имеют высокий потенциал для радионуклидной терапии и ее ОФЭКТ-визуализации. В настоящее время проводятся клинические исследования радиолигандного препарата с $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ и экспериментальные исследования с $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ [5, 11, 12]. Довольно интригующие перспективы в плане радионуклидной терапии есть у тербия-161 (^{161}Tb , период полураспада 6,9 сут, бета-энергия 154 кэВ, гамма-энергия (10%) – 75 кэВ). В тераностической паре у тербия есть даже два «диагностических» изотопа: для ОФЭКТ-диагностики и предлечевой дозиметрии – ^{155}Tb (период полураспада 5,5 сут, гамма-энергия (32%) – 87 кэВ), а для ПЭТ-диагностики – ^{152}Tb (период полураспада 17,5 сут). Новые тераностические пары $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ и $^{152}\text{Tb}/^{155}\text{Tb}/^{161}\text{Tb}$ представляются идеальными с радиохимической и радиобиологической



позиций, так как в основе их лежит один и тот же химический элемент. Необходимо отметить, что сегодня производство вышеозначенных изотопов сложнее и дороже, чем ^{18}F и ^{68}Ga . Однако технологии не стоят на месте, а результаты эффективности и безопасности новых радиотераностиков помогут оценить, насколько они будут востребованы в клинической практике в будущем [13].

Среди альфа-излучающих изотопов в радиотераностике наиболее перспективны радий-223 (^{223}Ra , период полураспада 11 дней) и актиний-225 (^{225}Ac , период полураспада 10 дней). Изучается также торий-227 (^{227}Th , период полураспада 19 дней) [14].

Заключение

Тераностика сегодня применяется во многих областях технологий и биомедицины (нанотераностика, магнитотераностика, оптоотераностика и пр.). Развитие молекулярной визуализации и таргетной радионуклидной терапии основывается на накопленных доказательных знаниях о физиологическом метаболизме и постоянно пополняется опытом различных вариаций нормы. Тем не менее для ее развития необходимо научиться обходить «подводные камни» (артефакты, технические огрехи и пр.). По своей

природе радиотераностика мультимодальна и междисциплинарна. Мультимодальность заключается в ассимиляции всех других методов инструментальной (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эндоскопия) и лабораторной (биомаркеры, гормоны, метаболомика, генетика, транскриптомика, протеомика) диагностики. Обязательное условие развития радиотераностики – трансфер технологий, интерференция знаний и опыта, международная коммуникация. Внедрение технологий, основанных на принципах тераностики, в алгоритмы диагностики и лечения больных с НЭО позволит на более ранних этапах определять локализацию опухоли и наличие метастазов, до проведения оперативного лечения понимать, какие рецепторы экспрессирует опухоль и какую радиотаргетную терапию можно применить в данном конкретном случае, что, безусловно, улучшит исходы лечения и оптимизирует наблюдение за пациентом.

В целях развития тераностики в нашей стране мы создали Ассоциацию развития тераностики (www.theranostics.pro) и приглашаем всех ознакомиться с деятельностью нашей ассоциации, а при желании – присоединиться к ней. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие автора

Автор прочел и одобрил финальную версию статьи перед публикацией, согласен нести ответственность за все аспекты работы и гарантирует, что им надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Автор выражает благодарность д.м.н. И.А. Иловойской за идею написать статью.

Литература / References

1. Румянцев ПО, Корнев СВ. История появления терапии радиоактивным йодом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(4):51–55. doi: 10.14341/ket2015451_55. [Rumiantsev PO, Korenev SV. [The history of radioiodine therapy beginnings]. Clinical and Experimental Thyroidology. 2015;11(4):51–55. Russian. doi: 10.14341/ket2015451_55.]
2. Баранова ОД, Румянцев ПО, Слащук КЮ, Петров ЛО. Радионуклидная диагностика и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Эндокринная хирургия. 2018;11(4):178–190. doi: 10.14341/serg9572. [Baranova OD, Rumiantsev PO, Slashchuk KYu, Petrov LO. [Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors]. Endocrine Surgery. 2017;11(4):178–190. Russian. doi: 10.14341/serg9572.]
3. Pryma DA, Chin BB, Noto RB, Dillon JS, Perkins S, Solnes L, Kostakoglu L, Serafini AN, Pampaloni MH, Jensen J, Armor T, Lin T, White T, Stambler N, Apfel S, DiPippo VA, Mahmood S, Wong V, Jimenez C. Efficacy and safety of high-specific-activity ^{131}I -MIBG therapy in patients with advanced pheochromocytoma or paraganglioma. J Nucl Med. 2019;60(5):623–630. doi: 10.2967/jnumed.118.217463.
4. Румянцев ПО, Языкова ДР, Слащук КЮ, Дегтярев МВ, Ясюченя ВС, Серженко СС, Шеремета МС, Дедов ИИ. Персонализированная диагностика хромаффинных опухолей (феохромоцитома, парангангиома) в онкоэндокринологии. Эндокринная хирургия. 2018;12(1):19–39. doi: 10.14341/serg9731. [Rumyantsev PO, Yazykova DR, Slashchuk KYu, Degtyarev MV, Yasyuchenya VS, Serzhenko SS, Sheremeta MS, Dedov II. [Personalized diagnostics of chromaffin tumors (pheochromocytoma, paraganglioma) in oncoendocrinology]. Endocrine Surgery. 2018;12(1):19–39. Russian. doi: 10.14341/serg9731.]
5. Refardt J, Hofland J, Kwadwo A, Nicolas GP, Rottemburger C, Fani M, Wild D, Christ E. Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(3):581–594. doi: 10.1007/s11154-020-09552-x.



6. Briganti V, Cuccurullo V, Berti V, Di Stasio GD, Linguanti F, Mungai F, Mansi L. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC is a new opportunity in neuroendocrine tumors of the lung (and in other malignant and benign pulmonary diseases). *Curr Radiopharm.* 2020;13(3):166–176. doi: 10.2174/1874471013666191230143610.
7. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulkarni MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsniowski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125–135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
8. Weich A, Werner RA, Buck AK, Hartrampf PE, Serfling SE, Scheurlen M, Wester HJ, Meining A, Kircher S, Higuchi T, Pomper MG, Rowe SP, Lapa C, Kircher M. CXCR4-directed PET/CT in patients with newly diagnosed neuroendocrine carcinomas. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):605. doi: 10.3390/diagnostics11040605.
9. White JM, Escorcía FE, Viola NT. Perspectives on metals-based radioimmunotherapy (RIT): moving forward. *Theranostics.* 2021;11(13):6293–6314. doi: 10.7150/thno.57177.
10. Koustoulidou S, Hoorens MWH, Dalm SU, Mahajan S, Debets R, Seimbille Y, de Jong M. Cancer-associated fibroblasts as players in cancer development and progression and their role in targeted radionuclide imaging and therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1100. doi: 10.3390/cancers13051100.
11. Boschi A, Martini P, Janevik-Ivanovska E, Duatti A. The emerging role of copper-64 radiopharmaceuticals as cancer theranostics. *Drug Discov Today.* 2018;23(8):1489–1501. doi: 10.1016/j.drudis.2018.04.002.
12. Singh A, van der Meulen NP, Müller C, Klette I, Kulkarni HR, Türlér A, Schibli R, Baum RP. First-in-human PET/CT imaging of metastatic neuroendocrine neoplasms with cyclotron-produced ^{44}Sc -DOTATOC: A proof-of-concept study. *Cancer Biother Radiopharm.* 2017;32(4):124–132. doi: 10.1089/cbr.2016.2173.
13. Mansi R, Fani M. Radiolabeled peptides for cancer imaging and therapy: from bench-to bedside. *Chimia (Aarau).* 2021;75(6):500–504. doi: 10.2533/chimia.2021.500.
14. Kunikowska J, Królicki L. Targeted α -emitter therapy of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med.* 2020;50(2):171–176. doi: 10.1053/j.seminuclmed.2019.11.003.

Radiotheranostics of neuroendocrine neoplasms: *quo vadis*

P.O. Rumyantsev¹

Neuroendocrine neoplasms are grouped based on their neuroendocrine origin and represented by a heterogeneous tumor cluster with various malignancy potentials and types of biological behavior. These tumors can localize anywhere, but most commonly within the gastrointestinal tract. The ability of tumor cells to express specific receptors and particulars of their metabolism make it possible to successfully use molecular visualization (single-photon emission computed tomography/positron emission tomography) and radiotargeted therapy for diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine tumors. In clinical practice, somatostatin receptor (receptors type 2) radiotheranostics has been used most widely. Improvement of diagnostic and therapeutic characteristics of new radioligands, discovery of new receptor and metabolic targets, widening of the medical isotope spectrum and development of

new theranostic pairs open wide horizons for radiotheranostics as an integral field in modern biomedicine. The paper summarizes the worldwide experience, highlights the state-of-the-art and future development of radiotheranostics of neuroendocrine tumors.

Key words: neuroendocrine tumors, radiotheranostics, theranostics, molecular visualization, radiotargeted therapy

For citation: Rumyantsev PO. Radiotheranostics of neuroendocrine neoplasms: quo vadis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(4):297–303. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-048.

Received 18 October 2021; revised 6 November 2021; accepted 8 November 2021; published online 16 November 2021

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

Authors' contributions

The author has equally contributed to the manuscript, has read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The author would like to acknowledge I.A. Illovayskaya, MD, PhD, for the idea of the paper.

Pavel O. Rumyantsev – MD, PhD, Deputy Chief Physician¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>

✉ 17–5 prospekt 60-letiya Oktyabrya, Moscow, 117312, Russian Federation.
E-mail: pavelrum@gmail.com

¹International Medical Center "SOGAZ"; 8 Malaya Konyushennaya ul., Saint Petersburg, 191186, Russian Federation