

ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ^{177}Lu -DOTA-TATE

Шуринов А.Ю. ✉, Крылов В.В., Бородавина Е.В., Северская Н.В.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Россия, 249031 Калужская обл., Обнинск, ул. Королева 4

✉ Шуринов Андрей Юрьевич, shurinov@mrrc.obninsk.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) мечеными ^{177}Lu аналогами соматостатина давно стала признанным вариантом лечения во второй или третьей линии терапии пациентов с прогрессирующими дифференцированными (G1–2 степени) гастро-энтеро-панкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭО). На основании результатов исследования NETTER-II ПРРТ активно внедряется в качестве первой линии терапии гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭО), в качестве неoadъювантного метода лечения.

Цель: Анализ эффективности и безопасности метода пептид-рецепторной радионуклидной терапии ^{177}Lu -DOTA-TATE по данным мировой литературы.

Материалы и методы: Поиск литературных источников выполнялся в период с 01.06.2024 по 12.12.2024 в базах данных: Pubmed, Google Scholar, ELibrary по поисковым запросам: ^{177}Lu -DOTA-TATE, ^{177}Lu and NET, peptid-receptor radionuclide therapy.

Результаты: ^{177}Lu -DOTA-TATE является приоритетным РФЛП для радиотаргетной терапии больных метастатическими и неоперабельными нейроэндокринными опухолями (НЭО), и нейроэндокринными карциномами (НЭК) экспрессирующими соматостатиновые рецепторы 2-го типа (ССТР2) [1]. Рост заболеваемости на фоне улучшения диагностики НЭО, интенсивное развитие технологий ядерной медицины, в особенности методов радиотаргетной терапии, стали причиной повышенной заинтересованности в регистрации и широкомасштабном применении ^{177}Lu -DOTA-TATE [2].

Обсуждение: ^{177}Lu -DOTA-TATE был одобрен профильными зарубежными медицинскими организациями-регуляторами: Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, USA) и Европейского медицинского агентства (EMA) [3, 4]. Анализ эффективности ПРРТ и нежелательных явлений характеризует данный вид радионуклидной терапии как безопасный и высокоэффективный.

Заключение: Лечение пациентов с НЭО и НЭК, включающее ПРРТ, требует широкого набора специальных клинических знаний, что обуславливает необходимость обсуждения пациентов в экспертной мультидисциплинарной команде клиницистов (онкологи, эндокринологи, химиотерапевты, радиологи, радиотерапевты, патоморфологи и другие специалисты).

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, соматостатиновые рецепторы, пептид-рецепторная радионуклидная терапия, радиофармацевтические лекарственные препараты, ^{177}Lu -DOTA-TATE

Для цитирования: Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В., Северская Н.В. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия радиофармацевтическим лекарственным препаратом ^{177}Lu -DOTA-TATE. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):32-41.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-32-41>

THE PEPTIDE-RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY WITH RADIOPHARMACEUTICAL ^{177}Lu -DOTA-TATE

Andrey Yu. Shurinov ✉, Valery V. Krylov, Ekaterina V. Borodavina, Natalia V. Severskaya

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center; 4 Koroleva, Obninsk, Kaluga region, Russia, 249031

✉ Andrey Yu. Shurinov, shurinov@mrrc.obninsk.ru

ABSTRACT

Introduction: Since 2016, peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with ^{177}Lu -labeled somatostatin analogues has become a recognized treatment option in the second or third line of patients with progressive differentiated (grade G1–2) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) with radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTA-TATE. Based on the results of the NETTER-II study, PRRT is being actively introduced as a first-line therapy for GEP-NETs, as a neoadjuvant treatment.

Purpose: Analysis of the effectiveness and safety of the peptide-receptor radionuclide therapy method ^{177}Lu -DOTA-TATE, according to world literature.

Materials and methods: The search for literary sources was carried out in the period from 01.06.2024 to 12.12.2024 in the databases: Pubmed, Google Scholar, ELibrary using the search queries: ^{177}Lu -DOTA-TATE, ^{177}Lu and NET, peptid-receptor radionuclide therapy.

Results: This method of radiotargeting therapy used to treat patients with metastatic and inoperable neuroendocrine tumors (NET) and neuroendocrine carcinomas (NEC) expressing type 2 somatostatin receptors (SSTR2) [1].

The increase in the incidence and prevalence of NET in recent decades [2], and the development of specific treatment methods and protocols, there is a growing use of this type of radiotargeted therapy ^{177}Lu -DOTA-TATE.

Discussion: ^{177}Lu -DOTA-TATE approved by relevant foreign medical regulatory organizations: FDA, EMA [3, 4]. Analysis of the PRRT method, treatment results, and side effects characterizes this method of radionuclide therapy as safe and highly effective.

Conclusion: The treatment of patients with NETs and NECs, including PRRT, requires a wide range of specialized clinical knowledge, which necessitates discussing patients in an expert multidisciplinary team of clinicians (oncologists, endocrinologists, chemotherapists, radiologists, radiotherapists, pathologists and other specialists).

Key words: neuroendocrine tumors, somatostatin receptors, peptide receptor radionuclide therapy, radiopharmaceuticals, ^{177}Lu -DOTA-TATE

For citation: Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V., Severskaya N.V. The peptide-receptor radionuclide therapy with radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTA-TATE. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):32-41. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-32-41>

Введение

С 2016 г. ПРРТ с аналогами соматостатина меченными ^{177}Lu : ^{177}Lu -DOTA-TOC (EndolucinBeta®, ITM®, 2016) и ^{177}Lu -DOTA-TATE (Lutharera®, 2018), является общепризнанным мировым стандартом лечения метастатических НЭО. Наиболее широкое применение получил препарат ^{177}Lu -DOTA-TATE из-за более высокого сродства аналога -TATE (Tyr3-октреотат) к CSTR2 типа по сравнению с -TOC и, как следствие, более длительного удержания препарата в опухолевой ткани. Результаты мультицентрового рандомизированного исследования III фазы NETTER-1 стали определяющими для принятия решения комиссией ЕМА о внесении ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE в клинические рекомендации при ГЭП-НЭО 26.09.2017 г.; 28.01.2018 г. комиссией FDA был зарегистрирован РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE компании Новартис (Luthatera™), что свидетельствует о признании эффективности и безопасности этого метода на высоком международном уровне. Данный вид лечения включен в рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) по лечению НЭО с 2018 г. по настоящее время [5].

В клиническом исследовании NETTER-1 сравнивали четыре цикла по 7,4 ГБк ^{177}Lu -DOTA-TATE в сочетании с внутримышечным введением октреотида длительного действия в дозе 30 мг каждые 4 недели в контрольной группе, которая получала октреотид в дозе 60 мг каждые 4 недели у пациентов с верифицированными ГЭП-НЭО G1 и G2, прогрессирующих на фоне терапии аналогами соматостатина (АСС) длительного действия. Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) через 20 месяцев составил 65 % пациентов, получавших лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE по сравнению с 11 % пациентов в контрольной группе. Медиана общей выживаемости составила 48 месяцев в сравнении с 36 месяцев в контрольной группе [6–8].

В наиболее крупном проспективном исследовании II фазы проанализированы данные 1200 пациентов, получавших ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE при ГЭП-НЭО и бронхиальными НЭО без первично-выявленного очага. Медиана ВБП 29 и 63 месяцев достигнута у 443 пациентов, получивших кумулятивную лечебную активность 22,2–29,6 ГБк (600–800 мКи) ^{177}Lu -DOTA-TATE соответственно. После проведения

ПРРТ частота объективного ответа составила 39 %, тогда как стабилизация заболевания наблюдалась у 43 % пациентов [9]. В рандомизированном исследовании OCLURANDOM [Baudin et al, 2023] была проанализирована эффективность ^{177}Lu -DOTA-TATE (OCLU) в сравнении с сунитинибом у пациентов с неоперабельными прогрессирующими НЭО поджелудочной железы. Двенадцатимесечные показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) (RECIST 1.1) составили 80,5 % при использовании OCLU (33/41 пациент (95 % ДИ, 67,5–89,9) против 42 % при использовании сунитиниба (18/43 пациента; 95 % ДИ, 29,1–55,5). Медиана ВБП составила 20,7 месяцев (95 % ДИ 17,2–23,7) в группе OCLU против 11,0 месяцев (95 % ДИ 8,8–12,4) в группе сунитиниба [10]. Наилучшие результаты ПРРТ получены при ГЭП-НЭО, однако данная терапия может применяться также при распространенных НЭО легких, бронхов и тимуса, феохромоцитоме/параганглиоме, медуллярном раке щитовидной железы и менингиоме, раке молочной и предстательной железы с нейроэндокринной дифференцировкой [11, 12].

Цель: провести анализ эффективности и безопасности метода пептид-рецепторной радионуклидной терапии ^{177}Lu -DOTA-TATE по данным мировой литературы.

Материалы и методы

Поиск литературных источников выполнялся в период с 01.02.2024 по 01.11.2024 в базах данных: Pubmed, Google Scholar, ELibrary по поисковым запросам: ^{177}Lu -DOTA-TATE, ^{177}Lu and NET, peptid-receptor radionuclide therapy. Проанализированы данные 67 зарубежных литературных источников соответствующих поисковым запросам. В виду отсутствия отечественного опыта проведения ПРРТ поисковые запросы на русском языке не проводились, однако 3 отечественных источника были включены в анализ в виду прямого соответствия тематике аналитической работы.

Результаты

Согласно проанализированным литературным источникам, лечебное применение РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE показано пациентам с метастатическими и неоперабельными НЭО G1 (Ki-67 не

более 2 %), G2 (Ki-67 не более 2–20 %), G3 (Ki-67 не более 55 %), либо иными злокачественными опухолями с нейроэндокринной дифференцировкой, с четким соблюдением принципа тераностики, т.е. экспрессирующих ССТР2 (подтипы 2а, 2б) более чем 2 балла по шкале Кренинга по данным ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС, либо SUV более, чем в неизменной паренхиме печени по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/-NOC, которые исчерпали одобренные варианты лечения, или не имеют возможности их получить, или их применение признано нецелесообразным [11–14]. Однако применение ПРПТ ^{177}Lu -DOTA-TATE по результатам исследования NETTER-II, оправдано и в первой линии терапии у пациентов с ГЭП-НЭО (G1, G2, G3) [15]. Согласно результатам мультицентрового рандомизированного исследования фазы II — NEOLUPANET, в качестве неоадъювантной терапии применение ^{177}Lu -DOTA-TATE у категории больных с функционально неактивными НЭО поджелудочной железы при отсутствии отдаленных метастатических очагов в виде двух циклов с последующим хирургическим лечением [16].

В России первое терапевтическое применение ^{177}Lu -DOTA-TATE, пациентам с НЭО и НЭК (медулярный рак щитовидной железы) состоялось 13 марта 2024 г. в МРНЦ им А.Ф. Цыба — филиале «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Обнинск.

В условиях РФ применение ^{177}Lu -DOTA-TATE проводится сразу же после его синтеза в условиях производственной аптеки с правом синтеза РФЛП («ядерной аптеки»), в которой также должны быть проведены и документированы: анализ радиохимической чистоты ^{177}Lu -DOTA-TATE и фасовка в шприц с предтерапевтической дозиметрией раствора согласно регламентирующему документу [17].

Ограничением к применению ПРПТ являлся возраст менее 18 лет, однако при отсутствии альтернативного метода лечения согласно зарубежным публикациям, данная терапия может быть проведена пациентам младше 18 лет, на основании решения мультидисциплинарного врачебного консилиума с учетом клинической картины заболевания [18–22]. По данным результатов многоцентрового исследования NETTER-P (NCT04711135) 23 апреля 2024 г. FDA одобрено применение ^{177}Lu -DOTA-TATE у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет при ГЭП-НЭО, феохромоцитомах и параганглиомах.

Противопоказаниями к началу терапии ПРПТ ^{177}Lu -DOTA-TATE являются:

- 1) беременность и лактация;
- 2) ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев, статус по шкале ECOG 3–4;
- 3) неуправляемая обструкция мочевыводящих путей или гидронефроз, задержка мочи или высо-

кий риск развития последней. Для оценки состояния мочевыводящих путей следует использовать динамическую сцинтиграфию почек с ^{99m}Tc -MAG3 или с ^{99m}Tc -ДТРА;

4) прогрессирующее ухудшение функции органов (СКФ < 50 мл/мин или креатинин > 2-кратного верхнего предела нормы, повышение уровней аланинаминотрансферазы и/или аспараминотрансферазы печени > 3-кратного верхнего предела нормы);

5) миелосупрессия:

а) общее количество лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$;

б) количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$;

6) состояния, требующие срочного вмешательства, например, при компрессии спинного мозга или переломах, ПРПТ может быть выполнена впоследствии по нормализации состояния пациента;

7) метастатическое поражение паренхимы печени более 90 % по данным КТ/МРТ;

8) отсутствие патологической гиперфиксации диагностического туморотропного РФЛП в метастатических очагах [23–26].

РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE имеет международное непатентованное название согласно коду АТХ: V091X01): Lutetium ^{177}Lu -oxodotreotide). Химическое соединение является циклическим пептидом, аналогом соматостатина, меченым ^{177}Lu и ковалентно-связанным хелатором: 1,4,7,10-тетраазамакрододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислотой, с молекулярной массой 1609,6 Дальтон [23]. Лекарственной формой является раствор для внутривенного введения: стерильный прозрачный раствор желтоватого цвета, без примесей, с содержанием комплекса «пептид-хелатор» 140–250 мкг.

По физико-химическим свойствам ^{177}Lu относится к металлам, распадается до стабильного гафния (^{177}Hf) с периодом полураспада 6,647 сут, испуская бета-излучение с максимальной энергией 0,498 МэВ и фотонное излучение (γ) 0,208 кэВ (11 %) и 0,113 кэВ (6,4 %). Максимальный пробег бета-частиц в тканях составляет 2,2 мм, среднее значение — 0,67 мм [25].

Роль лиганда выполняет вся молекула оксодотреотида -TATE в составе молекулы ^{177}Lu -DOTA-TATE. Она служит транспортным вектором, обеспечивающим присоединение радионуклида ^{177}Lu к опухолевым клеткам за счет комплементарности к ССТР2 экспрессированным на их поверхности. После внутривенного введения РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE распределяется в организме и фиксируется на мембранах опухолевых клеток, затем проникает внутрь (интернализируется), бета-излучение радионуклида ^{177}Lu , вызывая двухпочечные повреждения ДНК и запуская механизмы апоптоза, обеспечивает терапевтический эффект (см. рис. 1) [25].

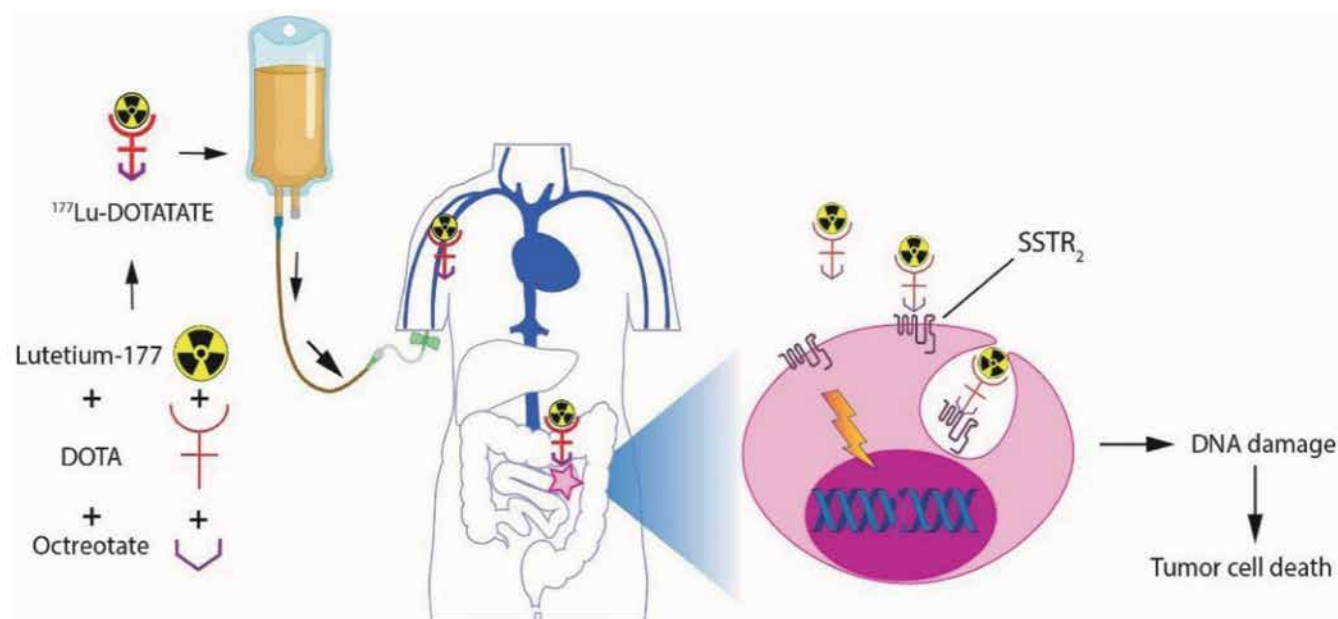


Рис. 1. Механизм действия ^{177}Lu -DOTA-TATE после внутривенной инфузии [25]

Fig. 1. Mechanism of action of ^{177}Lu -DOTA-TATE after intravenous infusion [25]

При подготовке к проведению ПРРТ обязательным является временная отмена биотерапии аналогами соматостатина (АСС) пролонгированного действия (например: октреотид-депо, октреотид ЛАР, соматулин), которая должна быть отменена за 3–4 недели до введения ^{177}Lu -DOTA-TATE. Возобновить введение АСС пролонгированного действия можно не ранее чем через 4 часа после введения ^{177}Lu -DOTA-TATE. АСС короткого действия должен быть отменен минимум за 24 часа до введения ^{177}Lu -DOTA-TATE. Перед началом ПРРТ от момента завершения химиотерапии, терапии тирозинкиназным ингибитором и иной туморотропной терапии (в т.ч. химио- и радиоэмболизации) должно пройти не менее 4 недель, с целью минимизации сочетанных побочных явлений [5, 14, 27, 28].

Процедура введения ^{177}Lu -DOTA-TATE пациенту состоит из двух этапов: введение раствора аминокислот и непосредственное введение РФЛП, который посредством инфузомата вводится в течение 15–30 минут, с последующим возобновлением инфузии 500–1000 мл раствора, содержащего лизин и аргинин, суммарная длительность инфузии согласно зарубежным рекомендациям составляет не менее 4 часов. У пациентов с сердечной недостаточностью количество инфузионного раствора должно быть скорректировано. Средняя лечебная активность РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE, с учетом массы тела пациента, составляет 7,4 ГБк, и может быть редуцирована до 3,7 ГБк при рисках осложнений либо в рамках индукционного (первого) курса ПРРТ при высоком риске нежелательных явлений. Через 24 и 48 часов пациенту проводится ОФЭКТ/КТ с целью выявления очагов патологической гиперфиксации

РФЛП и последующей оценки поглощенных доз в метастатических очагах и критических органах [14].

Несмотря на то, что существует несколько протоколов для проведения ПРРТ с ^{177}Lu -DOTA-TATE, оптимальная схема лечения включает в себя четыре цикла по 7,4 ГБк ^{177}Lu -DOTA-TATE, который основан на протоколе, разработанном в клинике Rotterdam Erasmus MC и использовался в исследовании NETTER-1 [26, 28]. Интервал между циклами составляет от 6 до 10 недель. В случае токсичности этот интервал может быть увеличен до 16 недель [2, 3, 6].

Одновременно с болюсным внутривенным введением ^{177}Lu -DOTA-TATE, проводится ко-инфузия 2,5 % аргинина и лизина в 1 л физиологического раствора, до 2 л суммарно, с целью предотвращения почечной токсичности. Нефропротективный эффект вышеуказанных аминокислот связан с конкурентным взаимодействием с рецепторами мегалина в клубочковом эпителии почек и усилением диуреза, что в итоге уменьшает фиксацию РФЛП в паренхиме почек и содержание несвязанного РФЛП в пуле крови [29].

Инфузию раствора аминокислот начинают примерно за 30–60 мин до введения ^{177}Lu -DOTA-TATE (инициальная скорость введения 200–350 мл/час, до 500 мл/час) с общим временем инфузии 4–6 часов. Потенциальная волюмическая перегрузка раствором аминокислот у пациентов с декомпенсированным кардиоидным поражением сердца, как правило, может быть устранена путем удлинения периода инфузии или назначения петлевых диуретиков [30]. Существует ряд нефропротективных

протоколов — одно- и трехдневных, отличающихся по длительности проведения и количеству вводимых аминокислот и применением гелофузина [30].

Пациентам с НЭО-ассоциированными гормональными синдромами, имеющим показания к продолжению применения АСС, следует рассчитывать момент инъекций под циклы ПРРТ. Несмотря на то, что имеются противоречивые данные двух одноцентровых исследований о том, является ли продолжение лечения АСС полезным при нефункционирующих НЭО [28, 31], данная практика рекомендуется ведущими профильными медицинскими сообществами. Если пациент страдает от тяжелых гормональных симптомов, для их нивелирования рекомендуется использовать АСС короткого действия не позднее 24 ч до начала ПРРТ.

Согласно зарубежным практическим рекомендациям, за 30 мин до начала инфузии раствора аминокислот назначается парентеральное введение антигистаминных и антиэметических лекарственных средств. Отмена кортикостероидов (например, лекарственного препарата дексаметазона, в/м, 1–2 мл/сутки, 4 мг/мл) за один день до и в течение нескольких дней после терапии РФЛП, является обязательной в случае церебральных, спинальных или других метастазов с риском болезненного или обструктивного отека. При отсутствии таких очагов она является необязательной, и кортикостероиды могут быть назначены в зависимости от клинической ситуации [5, 14].

В рамках повторных курсов ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE внутривенные инфузии проводятся циклами с 6–8 недельными интервалами. Количество циклов определяется индивидуально и может составлять от 2 до 6, интервал между введениями необходим для избежания развития клинически значимой миелотоксичности и нефротоксичности. Лечение прекращают при обнаружении побочных эффектов со стороны системы кроветворения и/или нефротоксичности; возобновление ПРРТ в таких случаях допустимо при отсутствии 12–16 недель. Накопленная суммарная доза облучения в почках, равная 24 Гр (0,5 Гр/ГБк), не должна превышать у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года [34].

Динамическое наблюдение за пациентами после терапии РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE может включать: осмотр каждые 2–4 недели (в зависимости от исходных условий); общий анализ крови следует выполнять 1 раз в 2 недели после каждого цикла; каждые 4–8 недель необходимо оценивать базовый профиль функциональной активности печени и почек; физикальное обследование должно проводиться перед каждым циклом ПРРТ.

Нежелательные явления, связанные с ПРРТ, часто слабо выражены и включают тошноту, боль в животе и астению [13, 27]. Повышенное выпадение

волос наблюдается у 60 % пациентов, получающих лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE, но это временное явление и редко приводит к облысению [35].

Помимо этих легких нежелательных явлений, ПРРТ может вызывать более тяжелые токсичные эффекты, которые могут ограничивать дозировку, что может потребовать корректировки схемы лечения [36]. При наличии токсических явлений рекомендуется вводить половину первоначальной активности ^{177}Lu -DOTA-TATE во время следующего цикла. Если токсичность сохраняется через 16 недель или рецидивирует после введения редуцированной на 50 % лечебной активности, то ПРРТ следует прекратить [3]. В исследовании NETTER-1 7 % пациентов получали сниженную лечебную активность из-за развившейся токсичности [32].

Почки и костный мозг являются важнейшими органами, ограничивающими суммарную лечебную активность РФЛП, с учетом токсичности последнего. ПРРТ может индуцировать гематологическую токсичность посредством облучения костного мозга. У подавляющего большинства пациентов отмечается лишь легкая и обратимая гематологическая токсичность с надиром через 4–6 недель после введения ПРРТ [13, 27, 38]. Однако нейтропения 3-й или 4-й степени, тромбоцитопения или лейкопения наблюдались соответственно у 1 %, 2 % и 1 % пациентов, получавших лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE в исследовании NETTER-1 [24]. Тяжелая лимфопения, индуцированная ПРРТ, является наиболее частым проявлением гематологической токсичности [27, 28], но она не связана с повышенной восприимчивостью к инфекциям [39]. Тромбоцитопения является наиболее частой причиной снижения активности при ПРРТ, в то время как осложнения кровотечений встречаются редко [24]. Следует соблюдать осторожность у пациентов с распространенными метастазами в кости из-за риска персистирующей цитопении, и при иных клинических ситуациях с потенциальной возможностью компрессии соседних анатомических структур. При отсутствии у подобных пациентов альтернативных вариантов лечения ПРРТ предпочтительно начинать с редуцированной лечебной активностью (3,7 ГБк) ^{177}Lu -DOTA-TATE. Кроме того, существует отсроченный риск развития миелодиспластического синдрома (МДС) и вероятность 1 % развития острого миелобластного лейкоза после ПРРТ [27, 28, 40].

Мало что известно о патофизиологии персистирующей гематологической токсичности, но постулируется роль клонального кроветворения [40]. Известные факторы риска тяжелой гематологической токсичности включают снижение функции почек, ранее существовавшие цитопении, обширную опухолевую массу, возраст старше 70 лет, обширные метастазы в кости и предварительное лечение миелотоксической химиотерапией [41–43]. Кроме того,

женщины подвержены более высокому риску развития подострой тромбоцитопении ≥ 2 -й степени, чем мужчины, что не зависит от других факторов риска при многофакторном анализе [36].

Ввиду физиологически обусловленной высокой экспрессии ССТР 2 типа в почках и почечной экскреции РФЛП на основе аналогов соматостатина почки получают высокую дозу облучения при проведении ПРРТ. После клубочковой фильтрации АСС реабсорбируются в проксимальных канальцах коры почек благодаря активным механизмам транспорта. Инфузия растворов аминокислот (содержащих L-лизин и L-аргинин отдельно или в сочетании с другими аминокислотами) во время проведения ПРРТ приводит к снижению нефротоксичности за счёт ингибирования канальцевой реабсорбции РФЛП [45, 46]. Насыщая этот механизм обратного захвата с помощью лизина и аргинина, можно значительно снизить реабсорбцию радиоактивно меченных пептидов. Это приводит к уменьшению радиационно-индуцированной нефротоксичности за счёт снижения поглощенной дозы облучения почек до 40 % [47, 48]. Тем не менее, даже на фоне проводимой нефропротекции после ПРРТ встречается тубулоинтерстициальное рубцевание, атрофия и тромботическая микроангиопатия [49].

В исследовании NETTER-1 почечная токсичность ≥ 3 -й степени наблюдалась у 5 % пациентов с ^{177}Lu -DOTA-TATE и у 4 % контрольной группы [8]. Bergsma et al сообщили об общей потере клиренса креатинина на 3,4 % через 1 год после ПРРТ. Подострой почечной токсичности ≥ 3 -й степени не наблюдалось, и у 1,5 % пациентов отмечалась почечная токсичность 3-й степени в долгосрочной перспективе. Тем не менее, у всех этих пациентов клиренс креатинина составлял менее 60 мл/мин на исходном уровне [50]. Снижение функции почек может привести к задержке почечной экскреции ^{177}Lu -DOTA-TATE, и это также было связано с более высоким риском гематологической токсичности [42]. Факторы риска, связанные с почечной токсичностью, включают возраст > 60 лет, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ранее существовавшие заболевания почек, кумулятивную дозу облучения почек, перенесенную нефротоксическую химиотерапию, опухоль или метастазы рядом с почками и перенесенную ПРРТ с ^{90}Y -DOTA-ТОС [51].

Постпочечная обструкция может наблюдаться у некоторых пациентов с ГЭП-НЭО, особенно у пациентов с метастазами в забрюшинном пространстве или в области малого таза, но она также может быть вызвана первичной опухолью, почечнокаменной болезнью и абдоминальным или забрюшинным фиброзом [47]. Постпочечная обструкция может привести к снижению почечной экскреции ^{177}Lu -DOTA-TATE, тем самым увеличивается облучение почек, с риском прогрессирования снижения

функции последних [52, 53]. У таких пациентов необходимо провести коррекцию гидронефроза функциональной почки до начала ПРРТ для снижения риска радиационно-индуцированной токсичности, например, с помощью уретрального стента или чрескожной нефростомии [54, 55].

Гепатотоксичность легкой и тяжелой степени наблюдалась соответственно у 12 % и 0,4–2,5 % пациентов после ПРРТ [56, 57]. Исходя из клинического опыта, печеночная недостаточность после ПРРТ может возникать в случаях тяжелого (> 90 %) поражения печени метастазами НЭО. Соблюдение критериев отбора имеет решающее значение, и в пограничных случаях рекомендуется первая пробная инфузия с 3,7 ГБк ^{177}Lu -DOTA-TATE. В исследовании NETTER-1 не сообщалось о значимой гепатотоксичности [27]. Гепатотоксичность, выражающаяся в увеличении уровня аминотрансфераз, 3-й и 4-й степени наблюдалась у 3 % в исследовании II фазы Brabander et al, у трех из этих пациентов через 3 месяца наблюдалась персистирующая гепатотоксичность, но печеночной недостаточности не наблюдалось [26].

Гормональный криз может быть спровоцирован проведением ПРРТ из-за чрезмерного высвобождения метаболически активных аминов или пептидов из опухолевого субстрата [58, 59]. Факторы риска гормонального криза включают: наличие карциноидного синдрома, повышенный уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и хромогранина А, метастатическое заболевание, высокую опухолевую нагрузку, более высокий возраст и высвобождение гистамина из-за приема препаратов в качестве бронходилататоров-агонистов β_2 -рецепторов. Профилактические меры заключаются в контроле карциноидного синдрома до начала ПРРТ, поддержании хорошего нутритивного статуса и сокращении времени без терапии АСС. Лечение должно быть гормоноспецифичным и может также включать общие мероприятия, такие как мониторинг жизненно важных показателей, инфузия физиологического раствора, коррекция электролитных нарушений и стационарное наблюдение при необходимости. Терапию АСС можно безопасно возобновить через 1 ч после инфузии ^{177}Lu -DOTA-TATE. Такое ускоренное возобновление терапии АСС следует рассматривать в тяжелых случаях АСС-чувствительного карциноидного синдрома, гастриномы, инсулиномы и ВИПомы. Постинфузионное введение кортикостероидов может быть рассмотрено у пациентов с риском развития карциноидного/гормонального криза [59]. Гормональный криз, индуцированный ПРРТ, наблюдался у 1 % пациентов. Он может возникать как во время инфузии, так и через 48 часов после инфузии [60].

В целом НЭО, и ГЭП-НЭО в частности, редко метастазируют в центральную нервную систему, ча-

стота метастазов в головной мозг у пациентов с НЭО составляет 1,5–5 % [61, 62]. Чаше метастазы в позвоночнике могут сдавливать спинной мозг или нервные корешки [63], а проведение ПРРТ может уменьшать объем опухоли и метаболическую активность метастазов в центральной нервной системе, тем самым уменьшая боль и компрессию позвоночника [64]. Некоторые экспертные центры используют недельную схему приема 4 мг дексаметазона два раза в день. При таком лечении необходимо учитывать, что использование кортикостероидов, возможно, негативно влияет на биологическую доступность АСС [65].

Оценка ответа на лечение с помощью ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ с туморотропным РФЛП может проводиться через 2–3 и 6 месяцев после последнего цикла ПРРТ. Долгосрочное наблюдение определяется в индивидуальном порядке с учетом биологии опухоли и терапевтического ответа, обязательным является оценка структурного ответа на лечение посредством выполнения КТ или МРТ зон метастатического поражения и/или первичного опухолевого очага и/или рецидивной неоперабельной опухоли [66].

Определенные трудности в оценке клинического ответа на ПРРТ вызывает явление псевдопрогрессирования, характеризующееся увеличением размера опухоли вскоре после проведения ПРРТ. Причиной, по-видимому является временный локализованный отек, вызванный воспалением в ответ на радиационное воздействие [9]. При подозрении на псевдопрогрессию функциональная визуализация (например, ПЭТ/КТ) может помочь дифференцировать истинную прогрессию и псевдопрогрессию [67]. Частота объективного ответа определяется в соответствии с критериями ответа при солидных опухолях по критериям RECIST, версии 1.1 (по результатам КТ/МРТ) [68, 69], а частота функционального ответа оценивается по посттерапевтической ОФЭКТ/КТ после введения ^{177}Lu -DOTA-TATE, а также ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE или ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC через 2–4 месяца и 1 год от завершения ПРРТ. Биохимический ответ может оцениваться по динамике уровня сывороточного хромогранина А, измеренного перед каждым циклом введения ^{177}Lu -DOTA-TATE и по окончании лечения каждые 3 месяца. Субъективная оценка результатов лечения оценивается по опросникам, заполняемым пациентами (анкета EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-GI.NET21) перед каждым циклом введения ^{177}Lu -DOTA-TATE и по окончании лечения [70].

Обсуждение

Анализ литературных источников наглядно демонстрирует эффективность и приемлемую безопасность метода ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE. Следует

отметить, что результаты проведенных исследований NETTER-II, NEOLUPANET, NETTER-P продемонстрировали эффективность данного метода в терапии первой линии, в неoadъювантном режиме и у подростков соответственно.

По нашему мнению, с учетом значительного увеличения безрецидивной и общей выживаемости пациентов с метастатическими и неоперабельными НЭО приоритетным является персонализированный подход к выбору лечебной активности с обязательным анализом поглощенных доз в критических органах как на претерапевтическом этапе, так и при каждом цикле ПРРТ с применением современных программных продуктов, интегрированных в ОФЭКТ/КТ системы. Поиск новых и совершенствование применяемых нефропротективных протоколов и методов снижения нефротоксичности является ключевым критически значимым аспектом в рамках поддержания качества жизни после проведенной ПРРТ в отдаленном периоде. Единичные публикации о применении ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE при раках с нейроэндокринной дифференцировкой, по нашему мнению, требуют проведения мультисетовых рандомизированных исследований ввиду своей перспективности в рамках увеличения общей выживаемости пациентов.

Заключение

Метод ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE в мировой клинической практике доказал свою высокую эффективность у пациентов с различными метастатическими и неоперабельными НЭО. Наиболее часто используемым РФЛП является ^{177}Lu -DOTA-TATE, в России он начал применяться с 13 марта 2024 г. (МРНЦ им. А.Ф. Цыба, Обнинск). Лечение пациентов с НЭО и НЭК методом ПРРТ с применением ^{177}Lu -DOTA-TATE требует широкого набора специальных клинических знаний, что обуславливает необходимость обсуждения пациентов в экспертной мультидисциплинарной команде клиницистов (онкологи, эндокринологи, химиотерапевты, радиологи, радиотерапевты, патоморфологи и другие специалисты).

Список литературы / References

1. De Herder W, Hofland L, Van der Lely A-J, et al. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr-Relat Cancer*. 2003;(10):451-8. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100451>.
2. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature. *Endocr-Relat Cancer*. 2014;(21):R153-R163. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0125>.
3. FDA Letter of Approval for LUTATHERA®. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208700s000lbl.pdf (дата обращения 18.12.2024)

- <https://doi.org/10.1093/bjs/znae178>.

29. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum R, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(5):800-16.
<https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>.
30. Yordanova A, Wicherz M, Mayer K, et al. The Role of Adding Somatostatin Analogues to Peptide Receptor Radionuclide Therapy as a Combination and Maintenance Therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4672-9.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0947>.
31. Syguta A, Ledwon A, Hasse-Lazar K, et al. In patients with well-differentiated neuroendocrine tumours, there is no apparent benefit of somatostatin analogues after disease control by peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(11):3841-51.
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-05792-y>.
32. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 249н от 22 мая 2023 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» от 22 мая 2023 г. № 249н. Доступно по ссылке: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202305300017?ysclid=lw3cm0srg3931881778>.
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 249n of May 22, 2023 "On approval of the rules for the manufacture and dispensing of medicinal products for medical use by pharmacy organizations licensed for pharmaceutical activity." dated May 22, 2023 No. 249n. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202305300017?ysclid=lw3cm0srg3931881778>. (In Russ).
33. Peterson A, Wang C, Wong K, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Theranostics: Predicting Renal Dosimetry From Pretherapy ⁶⁸Ga-DOTATATE PET and Clinical Biomarkers. *Clin Nucl Med*. 2023;48(5):393-9.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004599>
34. Kwekkeboom D, Krenning E. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(1):179-91.
<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.009>.
35. Minceles N, de Herder W, Konijnenberg M, et al. Dose-Limiting Bone Marrow Toxicities After Peptide Receptor Radionuclide Therapy Are More Prevalent in Women Than in Men. *Clin Nucl Med*. 2022;47(7):599-605.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004203>.
36. Kong G, Callahan J, Hofman M, et al. High clinical and morphologic response using ⁹⁰Y-DOTA-octreotate sequenced with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate induction peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT) for bulky neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(3):476-89.
<https://doi.org/10.1007/s00259-016-3527-x>.
37. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(12):2125-35.
<https://doi.org/10.1007/s00259-011-1902-1>.
38. Brabander T, Hoftand H. Radionuclide therapy in the time of COVID-19. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(9):2066-7.
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04921-9>.
39. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):5-19.
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2893-5>.
40. Singh A, Mencía-Trinchant N, Griffiths E, et al. Mutant PPM1D- and TP53-Driven Hematopoiesis Populates the Hematopoietic Compartment in Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *JCO Precis Oncol*. 2022;(6):e2100309.
<https://doi.org/10.1200/PO.21.00309>.
41. Delpassand E, Samarghandi A, Zamanian S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience. *Pancreas*. 2014;43(4):518-25.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000113>.
42. Bergsma H, Konijnenberg M, Kam B, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(3):453-63.
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3193-4>.
43. Geenen L, Nonnekens J, Konijnenberg M, et al. Overcoming nephrotoxicity in peptide receptor radionuclide therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Biol*. 2021;(102-103):1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.06.006>.
44. Тищенко В, Петриев В, Крылов В и др. Аналоги соматостатина, меченные радионуклидами, для терапии онкологических заболеваний. Обзор. Радиация и риск. 2022;31(2):76-96.
Tishchenko V, Petriev V, Krylov V, et al. Radionuclide-labeled somatostatin analogues for cancer therapy. Review. Radiation and Risk. 2022;31(2):76-96. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-76-96>
45. Geenen L, Nonnekens J, Konijnenberg M, et al. Overcoming nephrotoxicity in peptide receptor radionuclide therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Biol*. 2021;(102-103):1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.06.006>.
46. Rolleman J, Valkema R, de Jong M, et al. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(1):9-15.
<https://doi.org/10.1007/s00259-002-0982-3>.
47. De Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2002;43(5):617-20. PMID: 11994523.
48. Moll S, Nicleleit V, Mueller-Brand J, et al. A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium 90-DOTATOC internal radiotherapy // *Am J Kidney Dis*. 2001 Apr;37(4):847-51.
[https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(01\)80135-9](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(01)80135-9).
49. Bergsma H, Konijnenberg M, van der Zwan W, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1802-11.
<https://doi.org/10.1007/s00259-016-3382-9>.
50. Stolniceanu C, Nistor I, Bilha S, et al. Nephrotoxicity/renal failure after therapy with ⁹⁰Yttrium- and ¹⁷⁷Lutetium-radiolabeled somatostatin analogs in different types of neuroendocrine tumors: a systematic review. *Nucl Med Commun*. 2020; 41(7):601-17.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001198>.
51. Daskalakis K, Karakatsanis A, Ståhlberg P, et al. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg*. 2017;104(1):69-75.
<https://doi.org/10.1002/b>
52. Hofman M, Hicks R. Gallium-68 EDTA PET/CT for Renal Imaging // *Semin Nucl Med*. 2016;46(5):448-61.
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.002>.
53. Van Binnebeek S, Baete K, Vanbilloen B, et al. Individualized dosimetry-based activity reduction of ⁹⁰Y-DOTATOC prevents severe and rapid kidney function deterioration from peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(6):1141-57.
<https://doi.org/10.1007/s00259-013-2670-x>.
54. Krajewski W, Wojciechowska J, Dembowski J, et al. Hydro-nephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the

- pathogenesis, diagnosis and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):857-64.
<https://doi.org/10.17219/acem/59509>.
55. Lin E, Chen T, Little A, et al. Safety and outcomes of ¹⁷⁷Lu-DO-TATATE for neuroendocrine tumours: experience in New South Wales, Australia. *Intern Med J.* 2019;49(10):1268-77.
<https://doi.org/10.1111/imj.14336>.
56. Hamiditabar M, Ali M, Roys J, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lu-Octreotate in Patients With Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: Six Years' Assessment. *Clin Nucl Med.* 2017;42(6):436-43.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001629>.
57. Smits M, Nijssen J, van den Bosch M, et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1025-34.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70334-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70334-0).
58. Braat A, Ahmadzadehfard H, Kappadath S, et al. Radioembolization with 90Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases After Initial Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(2):246-53.
<https://doi.org/10.1007/s00270-019-02350-2>.
59. Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, et al. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2012;53(11):1663-9.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107482>.
60. Del Olmo-García M, Muros M, López-de-la-Torre M, et al. Prevention and Management of Hormonal Crisis during Theragnosis with LU-DOTA-TATE in Neuroendocrine Tumors. A Systematic Review and Approach Proposal. *J Clin Med.* 2020;9(7):2203.
<https://doi.org/10.3390/jcm9072203>.
61. De Keizer B, van Aken M, Feelders R, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(4):749-55.
<https://doi.org/10.1007/s00259-007-0691-z>.
62. Hlatky R, Suki D, Sawaya R. Carcinoid metastasis to the brain. *Cancer.* 2004;101(11):2605-13.
<https://doi.org/10.1002/cncr.20659>.
63. Pavel M, Grossman A, Arnold R, et al. Palma de Mallorca Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91(4):326-32.
<https://doi.org/10.1159/000287277>.
64. Scharf M, Petry V, Daniel H, et al. Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: Frequency and Clinical, Therapeutic, and Prognostic Relevance. *Neuroendocrinology.* 2018;106(1):30-7.
<https://doi.org/10.1159/000457954>.
65. Cecchin D, Schiavi F, Fanti S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in a case of multiple spinal canal and cranial paragangliomas. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):e171-4.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7131>.
66. Zaknun J, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40(5):800-16.
<https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>.
67. Hicks R, Kwekkeboom D, Krenning E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):295-309.
<https://doi.org/10.1159/000475526>.
68. Schwartz L, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>.
69. Deshayes E, Assenat E, Meignant L, et al. A prospective, randomized, phase II study to assess the schemas of retreatment with Lutathera® in patients with new progression of an intestinal, well-differentiated neuroendocrine tumor (ReLUTH). *BMC Cancer.* 2022;22(1):1346.
<https://doi.org/10.1186/s12885-022-10443-4>.
70. Fayers P, Bottomley A; EORTC Quality of Life Group; Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38(1):125-33.
[https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00448-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00448-8).

Вклад авторов

Шуринов А.Ю.: анализ информации, разработка дизайна статьи, написание текста статьи.

Крылов В.В.: коррекция и редактирование текста статьи.

Бородавина Е.В.: подбор публикаций по теме статьи.

Северская Н.В.: подбор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Shurinov A.Yu.: information analysis, article design development, article text writing.

Krylov V.V.: correction and editing of the text of the article.

Borodavina E.V.: selection of publications on the topic of the article.

Severskaya N.V.: selection of publications on the topic of the article.

Information about the authors

Andrey Yu. Shurinov, <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

Valery V. Krylov, <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Ekaterina V. Borodavina, <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

Natalia V. Severskaya, <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Не требовалось подписания информированного согласия на публикацию данных.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 22.12.2024.

Принята к публикации: 06.02.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. Not required.

Article type: Literature review.

Received: 22.12.2024.

Accepted for publication: 06.02.2025.

Published online: 26.06.2025.