

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-115-123

УДК: 616.65-006.6-08:615.84

Для цитирования: Медведева А.А., Чернов В.И., Усынин Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Лушникова Н.А. Использование ^{177}Lu -ПСМА для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 115–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-115-123

For citation: Medvedeva A.A., Chernov V.I., Usinin E.A., Zelchan R.V., Bragina O.D., Lushnikova N.A. Use of ^{177}Lu -PSMA for radionuclide therapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 115–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-115-123

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ^{177}Lu -ПСМА ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Медведева, В.И. Чернов, Е.А. Усынин, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина,
Н.А. Лушникова

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: medvedeva@tnimc.ru

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные о проблеме лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ), о взаимосвязи данной патологии с экспрессией простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) и возможностях радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Pubmed, Elibrary, Medline. В данный обзор было включено 43 источника, основная масса которых представлена публикациями за последние 5 лет. **Результаты.** В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. При этом с течением времени у большинства пациентов развивается резистентность к проводимой терапии, что значительно ухудшает прогноз заболевания. Одним из молекулярных маркеров РПЖ является ПСМА, ряд исследований продемонстрировал прямую корреляцию между уровнем экспрессии ПСМА и степенью злокачественности опухоли, стадией, агрессивностью течения опухолевого процесса. При этом многочисленные исследования говорят о том, что ПСМА отличается оптимальными физико-химическими характеристиками для присоединения к нему различных радионуклидов. Этот факт и объясняет активное использование ПСМА в качестве таргетного носителя для диагностических и терапевтических радионуклидов. В частности, наиболее распространенным на сегодняшний день методом диагностики РПЖ является ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратами на основе ПСМА, меченных ^{68}Ga либо ^{18}F . При этом следует отметить, что современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с тераностикой, в связи с этим одной из актуальных проблем является создание высокоспецифичных тераностических пар для диагностики и последующей терапии злокачественных опухолей. Анализ данных показал, что наиболее оптимальными для терапевтических радионуклидов радиационными и физическими характеристиками обладает ^{177}Lu , а одним из наиболее изученных лигандов для радионуклидной терапии является ПСМА-617. **Заключение.** В настоящее время имеется ряд работ, освещающих радионуклидную терапию с различными соединениями ПСМА, меченными ^{177}Lu , в которых метод получил положительную оценку. Показано, что радионуклидная терапия с ^{177}Lu -ПСМА рекомендована пациентам с метастатическим КРРПЖ, которые исчерпали возможности альтернативного лечения или имеют противопоказания к ним.

Ключевые слова: ^{177}Lu , ПСМА, рак предстательной железы, кастрационный, резистентный, радионуклидная терапия.

USE OF ^{177}Lu -PSMA FOR RADIONUCLIDE THERAPY IN PATIENTS WITH CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER

A.A. Medvedeva, V.I. Chernov, E.A. Usinin, R.V. Zelchan, O.D. Bragina, N.A. Lushnikova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5 Kooperativny Street, Tomsk, 634050, Russia. E-mail: medvedeva@tnimc.ru

Abstract

Purpose of the study: to present current data regarding challenges in treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) and the relationship between CRPC and the expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA). **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in the Pubmed, Elibrary, Medline databases. The review included 43 publications, most of which were published over the past 5 years. **Results.** Currently, prostate cancer (PC) is one of the most common cancers in men. Moreover, over time, most patients develop resistance to therapy, which significantly worsens the prognosis of the disease. PSMA is one of the molecular markers of prostate cancer; a number of studies have demonstrated a direct correlation between the level of PSMA expression and the tumor grade, stage and aggressiveness. Numerous studies indicate that PSMA represents an excellent target for radionuclide therapy of prostate cancer. ^{68}Ga or ^{18}F -PSMA PET/CT is the most common method for diagnosing PC. It should be noted that modern trends in the development of nuclear medicine are closely related to theranostics; therefore, the creation of highly specific theranostic pairs for diagnosis and subsequent therapy of malignant tumors is of great significance. The data obtained indicate that ^{177}Lu demonstrates the most optimal radiation and physical characteristics for therapeutic radionuclides, while PSMA-617 is one of the most studied ligands for radionuclide therapy. **Conclusion.** Currently, there are several studies covering radionuclide therapy with various PSMA compounds labeled with ^{177}Lu . Radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA has been shown to be recommended for patients with metastatic CRPC, who have no benefits from alternative therapies or have contraindications to them.

Key words: ^{177}Lu , prostate-specific membrane antigen, prostate cancer, castration, resistant, radionuclide therapy.

Введение

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют примерно 1,1 млн новых случаев РПЖ и более 300 тыс. летальных исходов от данной патологии [1]. По данным Американского общества рака, РПЖ – самая распространенная форма рака среди онкологических заболеваний и вторая – по смертности у мужчин в США. При местнораспространенном раке простаты 5-летняя выживаемость составляет почти 100 %, а при наличии метастазов – 31 %. В России в 2018 г. на 100 тыс. населения было зарегистрировано 162,2 случая заболевания. Всего в 2018 г. взяты на учет 41 577 мужчин, из них у 18,9 % при постановке диагноза был выявлен метастатический РПЖ [2, 3].

Гормональная терапия является основным методом лечения у большинства больных метастатическим РПЖ. Имеющиеся в настоящее время методы андрогенной депривации, включающие медикаментозную (аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона) или хирургическую (двусторонняя орхиэктомия)

кастрацию, обеспечивают ответ примерно у 90 % больных в 1-й линии терапии РПЖ [4]. Однако с течением времени у большинства пациентов развивается резистентность к гормональной терапии 1-й линии, проявляющаяся увеличением количества и размеров опухолевых очагов с нарастанием уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА), что может быть обусловлено интратуморальным синтезом дигидротестостерона из стероидов-предшественников и рядом других причин. Среднее время до прогрессирования заболевания после проведенной гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона (<50 нг/дл или 1,7 нмоль/л), переходят в стадию кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРПЖ) [5]. У значительного количества больных уже первые циклы подобной терапии не оказывают необходимого воздействия, и тогда вопрос стоит о таком диагнозе, как КРПЖ. Общая выживаемость при таком диагнозе существенно снижается – практически в 2,5 и более раз [6] – при сравнении со случаями эффективного антиандрог-

генного действия терапии, что зависит от многих факторов, в том числе и от состояния рецепторов, и может достигать 25,7 мес [7].

Кастратионно-резистентный рак предстательной железы характеризуется появлением костных, висцеральных и мягкотканых метастазов, а также отсевов в лимфатические узлы. Костные метастазы диагностируются у доминирующего числа пациентов (90 %) [8] и ассоциированы с развитием ряда осложнений, таких как боль, патологические переломы, компрессия спинного мозга, уменьшение подвижности, сопровождающихся ухудшением качества жизни. Кроме этого, развитие костных метастазов приводит к уменьшению общей выживаемости (ОВ) [9]. Висцеральные метастазы выявляются реже костных, приблизительно у 10 % больных с впервые диагностированным КРРПЖ. По мере прогрессирования опухолевого процесса этот показатель увеличивается и достигает 49 % у мужчин, умерших от РПЖ [10].

В течение последнего десятилетия число лечебных опций с доказанной эффективностью при КРРПЖ существенно возросло и в настоящее время включает химиотерапию (доцетаксел, кабацитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (абиратерон, энзалутамид). Отсутствие прямых сравнительных исследований не только не позволяет выделить четких критериев селекции оптимальных кандидатов для каждого из перечисленных методов лечения, но и не дает информации о наиболее выгодной последовательности их применения. Гормональная терапия все чаще усиливается химиотерапией доцетакселем ещё до того, как развивается резистентность к гормонотерапии, в соответствии с результатами исследований CHARTEED и STAMPEDE [9, 11]. В отдельных случаях может быть использована брахитерапия в качестве поддерживающего лечения, при метастатическом поражении костей подключается радионуклидная терапия (РНТ) Радием-223 [12]. Несмотря на то, что ответ может быть полным уже при первой линии терапии, различные поддерживающие методы лечения рано или поздно утрачивают свою эффективность. Опухолевый процесс прогрессирует, проявляясь метастатическим поражением костей, лимфатических узлов, иногда печени и лёгких.

Простат-специфический мембранный антиген

Одним из молекулярных маркеров РПЖ является простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), который представляет собой трансмембранный белок типа II с глутамат-карбоксипептидазной активностью, закрепленный в клеточной мембране клеток эпителия предстательной железы [13, 14]. Содержание ПСМА в мембранной фракции простаты намного выше, чем во всех других исследованных органах и тка-

нях, в тканях доброкачественной гиперплазии его концентрация ниже нормы в 1,5–2 раза, а в тканях РПЖ он превышает норму в 3–7 раз, что является очень существенным в дифференциальной диагностике доброкачественной гиперплазии и РПЖ [15]. Маркер участвует в развитии и течении злокачественного процесса в предстательной железе (ПЖ), в процессах пролиферации, апоптоза, а также клеточного и тканевого гомеостаза. Повышенная экспрессия ПСМА при аденокарциноме простаты может влиять на ингибирование сигнальных путей, участвующих в поддержании архитектоники и функционирования ткани [15]. Вероятно, что биохимической функцией ПСМА является обеспечение α - или γ -карбоксидипептидазной активности в эпителиальных клетках ПЖ [16]. Однозначных данных о роли ПСМА пока не получено.

Значительным различием между ПСМА и ПСА является тот факт, что для ПСМА характерна обратная зависимость степени экспрессии мРНК и биосинтеза белка от уровня андрогенов, в то время как у ПСА отмечается противоположный эффект. Как в клеточных культурах *in vitro*, так и в образцах тканей, полученных от больных гормоно-рефрактерным РПЖ, максимальные концентрации ПСМА регистрировались при полной андрогенной депривации (применяемой в терапевтических целях в случаях гормонально-зависимых опухолей), а также в опухолевых клонах, рефрактерных к андрогенам [14, 17]. В частности, в культуре клеток LNCaP введение тестостерона или 5 α -дигидротестостерона селективно снижало биосинтез белка ПСМА в 2–3 и 8–10 раз соответственно (характерно, что кортикостероиды такого эффекта не вызывали). В связи с этим предполагается, что гормоно-рефрактерные опухоли ПЖ могут развиваться вследствие того, что под влиянием специфических факторов роста доминируют именно те аутокринные митогенные механизмы, которые способны тем или иным образом преодолевать ограничения роста, характерные для нормальных паракринных механизмов.

Несмотря на свое название, ПСМА не является специфичным только для ткани предстательной железы, данный антиген обнаруживается в нормальных тканях слюнных желез, слизистой двенадцатиперстной кишки, клетках почечных канальцев и субпопуляции нейроэндокринных клеток в криптах толстой кишки, а также в опухолевых клетках, например в некоторых подтипах переходного-клеточного рака, почечно-клеточного рака, рака толстой кишки, однако уровень экспрессии ПСМА в них характеризуется в целом невысоким уровнем [9, 18]. При этом следует отметить, что экспрессия ПСМА была выявлена непосредственно в неоваскулярном эпителии, тогда как в сосудистом эпителии нормальных тканей или доброкачественных образованиях этот антиген не определялся. Помимо того, что физио-

логически ПСМА изначально экспрессируется тканью простаты, наблюдается его значительная гиперэкспрессия в злокачественных опухолях ПЖ, особенно с высокой степенью дифференцировки, и уровень этот увеличивается при развитии кастрационно-резистентной опухоли. Продемонстрирована прямая корреляция между уровнем экспрессии ПСМА и степенью злокачественности опухоли, стадией, а также агрессивностью течения опухолевого процесса [9, 16].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ПСМА отличается оптимальными физико-химическими характеристиками для присоединения к нему различных радионуклидов. Этот факт и объясняет активное использование ПСМА в качестве таргетного носителя для диагностических и терапевтических радионуклидов. Нацеленные на радиоактивную метку лиганды ПСМА были и остаются предметом многочисленных исследований, показывающих высокую чувствительность и специфичность в диагностике рецидивирующего РПЖ и его метастазов с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Таргетные радиофармпрепараты

Одним из первых, тропных к ПСМА, радиоиммуноконъюгатов был препарат СУТ-356, меченный ^{111}In (Capromab Pendetide (Prosta Scint®)) [19]. Данное соединение использовалось для визуализации рецидивов и метастазов РПЖ, однако главным недостатком данного радиофармпрепарата (РФП) являлась возможность визуализации патологических изменений только в мягких тканях, что обусловлено связыванием моноклонального антитела 7E11 с внутриклеточным доменом ПСМА поврежденных или мертвых клеток, тогда как ткани лимфатической и костной систем, наоборот, характеризуются высоким количеством жизнеспособных клеток [20, 21]. Этот факт обусловил разработку радиофармацевтических соединений на основе антител, нацеленных на внеклеточную часть ПСМА [22]. Главными преимуществами низкомолекулярных соединений (лигандов – ингибиторов ПСМА) являются возможность искусственного синтеза, формирование прочных связей с хелатирующими агентами, небольшие размеры, способствующие быстрой фармакокинетике и высокой тканевой пенетрации, а также стабильность и сравнительно простые условия синтеза. Первыми РФП на основе низкомолекулярных соединений являлись ^{123}I -MIP-1072 и ^{123}I -MIP-1095, разработанные для диагностических мероприятий [23].

В настоящее время оптимальным диагностическим радионуклидом для создания радиоактивной метки можно считать ^{18}F : его период полураспада обеспечивает возможность реализации достаточно продолжительной технологии синтеза различных соединений, в том числе и различных версий ПСМА, а главное – при мечении фармацевтиче-

ских соединений ^{18}F не изменяет биологическое поведение молекул, обеспечивая высокое отношение накопления РФП опухоль/тканевой фон. Единственным недостатком ^{18}F следует считать высокую стоимость технологии его наработки на циклотроне.

Другим активно используемым радионуклидом для проведения ПЭТ-исследований является ^{68}Ga , имеющий преимущества генераторного производства и более короткий период полураспада. В дополнение к крупным исследованиям опубликованы краткие отчеты о возможности использования ^{68}Ga -ПСМА для диагностики метастазов РПЖ в головной мозг [20], а также возможности оценки динамики визуализации костных метастазов при проведении терапии ^{223}Ra [17]. Таким образом, для первичной диагностики РПЖ и оценки распространенности процесса наиболее активно используется ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратами на основе ПСМА, меченных ^{68}Ga либо ^{18}F [7, 24–31].

Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с тераностикой, а в связи с этим одной из актуальных проблем в этой области является создание высокоспецифичных тераностических пар для диагностики и терапии злокачественных опухолей [32]. Поэтому на данный момент активное развитие ядерной медицины обусловлено не только повышением уровня технического оснащения, но и в большей степени активной разработкой новых РФП как для диагностики, так и для терапии злокачественных новообразований [33, 34]. Причем главной целью таких разработок является повышение специфичности РФП, то есть создание таргетных радиофармацевтических средств. Использование тераностических пар, т.е. таргетных РФП, меченных разными изотопами – диагностическими или терапевтическими, – позволяет персонализировать проводимое лечение.

Логично, что высокая экспрессия ПСМА в злокачественных опухолях ПЖ и активация его в метастатических и гормонорефрактерных карциномах открывают многообещающие перспективы по разработке новых РФП для эффективной таргетной РНТ [14]. При этом низкий уровень его экспрессии в здоровой ткани обеспечивает минимизацию побочных эффектов, связанных с радиоактивностью. Считается, что ^{90}Y , ^{131}I и ^{177}Lu являются наиболее подходящими кандидатами для включения их в системную радионуклидную терапию. Как ^{131}I , так и ^{177}Lu , кроме β -излучения, в процессе распада испускают γ -кванты, тогда как ^{90}Y является «чистым» β -излучателем.

В настоящее время проведено клиническое исследование радионуклидного соединения ПСМА с низкой молекулярной массой – ^{131}I -MIP-1095. В исследование включено 28 больных КРПЖ, которым вводился ^{131}I -MIP-1095 в дозе 4,8 Гбк. После лечения отмечались значительные изменения в ткани метастазов, снижение значений ПСА

и уменьшение боли в костях. Недостатком данного РФП для РНТ явились необходимость длительного пребывания пациента в стационаре (около 1 нед), а также явления гематологической токсичности [35].

Изотоп ^{90}Y является β -излучателем без эмиссии γ -излучения, это обуславливает низкую лучевую нагрузку как на критические органы, так и на все тело в целом. Однако данная особенность имеет и свои минусы – отсутствие γ -составляющей не позволяет отслеживать распределение данного РФП в теле больного в ходе и после курса радионуклидной терапии. Кроме того, данный радионуклид характеризуется сравнительно коротким периодом полураспада, чрезмерно высокой средней энергией эмиссии β -частиц, а также сложностью технологий как синтеза ^{90}Y -ПСМА, так и наработки ^{90}Y на ядерном реакторе или с использованием радионуклидного генератора $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, который серийно не выпускается. Вероятно, с этими характеристиками и связан тот факт, что в широкой клинической практике данный РФП пока не используется, имеется только единственная работа [36], где эффективность его применения оценивалась у 11 больных.

По данным литературы, по количеству пролеченных пациентов одним из лидеров в терапии метастатического РПЖ является ^{225}Ac -ПСМА. Использование этого РФП оказалось эффективным в случае, если предыдущие курсы с ^{177}Lu -ПСМА вызвали заметные миелотоксические осложнения [37]. Препарат также характеризуется наличием γ -составляющей, что позволяет скинтиграфически оценивать эффективность РНТ. Однако ^{225}Ac -ПСМА оказывает достаточно высокие лучевые нагрузки на критические органы. Кроме того, технология получения ^{225}Ac в полной мере не отработана для внедрения в клиническую практику.

Возможности системной радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА

Тем не менее наиболее оптимальными для β -излучающих терапевтических радионуклидов радиационными и физическими характеристиками обладает ^{177}Lu по следующим причинам:

- наличие в его спектре γ -излучения с оптимальной энергией 208 кэВ позволяет проводить скинтиграфические исследования после каждого терапевтического введения РФП для анализа его распределения, что дает возможность прогнозировать эффективность терапии;
- невысокая средняя энергия и хороший радиационный выход β -частиц обеспечивают практически локальное облучение метастазов;
- критические органы (слюнные железы и почки) получают наименьшую, по сравнению с другими РФП, лучевую нагрузку [38].

М. Benesová et al. представили результаты синтеза высокоаффинного лиганда ПСМА, к ко-

торому можно было присоединить ^{68}Ga или ^{177}Lu . Авторами отмечены высокие показатели радиохимического выхода полученных РФП и высокая степень поглощения их опухолью [7].

С 2015 г. было опубликовано несколько исследований, в которых сообщалось о положительных результатах РНТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 у пациентов с метастатическим КРРПЖ [2, 39]. В одноцентровом исследовании с участием 28 больных было отмечено улучшение выживаемости пациентов по сравнению с контрольной (ретроспективной) группой [39]. Однако все исследования включали небольшое количество больных, недостаточное для того, чтобы достоверно оценить результаты проводимой терапии.

В 2015 г. Немецким обществом ядерной медицины инициировано ретроспективное многоцентровое исследование, в котором 12 центров проанализировали и объединили свои данные о безопасности и эффективности терапии ^{177}Lu -ПСМА-617. Исследование было направлено на анализ оптимальной дозы и количества циклов терапии, а также оценку предикторов ответа опухоли на проведенное лечение. Показано, что из 115 пациентов, вошедших в исследование, после однократного цикла терапии ^{177}Lu -ПСМА положительный ответ наблюдался в 40 % случаев [40]. В 2018 г. F.E. von Eyben et al. опубликовали результаты метаанализа, где пациенты с метастатическим РПЖ получали третью линию терапии. В исследуемой группе отмечалось снижение уровня ПСА на 50 % против 22 % в контрольной, более чем у 650 пациентов, получавших ^{177}Lu -ПСМА [41].

В настоящее время опубликовано большое количество работ по РНТ с различными соединениями ПСМА, меченными ^{177}Lu , в которых метод получил положительную оценку. Тем не менее лечение с помощью этого РФП по-прежнему считается экспериментальным. В то же время объем полученных результатов позволил Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) опубликовать унифицированные методические рекомендации по проведению радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА [43]. Данный документ опирается на многочисленные ретроспективные исследования, которые показали безопасность использования ^{177}Lu -ПСМА и значимые положительные результаты данной терапии. Последние результаты проспективного клинического испытания (фаза II) подтвердили низкую токсичность, высокую эффективность терапии, уменьшение болевого синдрома у пациентов с метастатическим КРРПЖ.

Таким образом, системная радионуклидная терапия с ^{177}Lu -ПСМА рекомендована пациентам с метастатическим КРРПЖ, которые исчерпали возможности альтернативного лечения или имеют противопоказания к ним.

Проведение радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА

Важным условием проведения РНТ с ^{177}Lu -ПСМА является адекватное поглощение метастатическими очагами диагностического РФП с ПСМА-лигандом при проведении радионуклидного исследования (ПЭТ или ОФЭКТ). В настоящий момент исследователи рекомендуют ориентироваться на базовый уровень SUV_{max} ^{68}Ga -ПСМА при ПЭТ-исследовании. Пока нет однозначного мнения, что следует считать «адекватным» накоплением ПСМА-лигандных РФП. Однако следуя примеру других тераностических препаратов, например DOTA-ТОС и DOTA-TATE, «адекватным» накоплением РФП рекомендуют считать превышение его включения по сравнению с интактными органами, например печенью. Специалисты полагают, что базовый уровень SUV_{max} ^{68}Ga -ПСМА на доминантных метастатических участках должен быть не менее чем в 1,5 раза больше SUV_{mean} печени.

Противопоказаниями к проведению терапии ^{177}Lu -ПСМА являются ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 6 мес ($\text{ECOG} > 2$); наличие обструкции мочевых путей или гидронефроза, при подозрении на наличие нарушений функции почек рекомендуется до начала терапии выполнить динамическую нефросцинтиграфию; прогрессирующее ухудшение функции органов ($\text{СКФ} < 30$ мл/мин или креатинин более 2-кратного верхнего предела нормы (ВПН); ферменты печени более 5-кратного превышения ВПН); миелосупрессия: общее количество лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$; необходимость экстренного вмешательства, компрессия спинного мозга, риск перелома. Радионуклидная терапия в таких случаях может быть выполнена после устранения причины или при стабилизации ситуации.

Контроль качества ^{177}Lu -ПСМА должен включать высокоэффективную жидкостную хроматографию и методы тонкослойной хроматографии, при этом радиохимическая чистота готового РФП должна быть не менее 98 %. Рекомендации по проведению РНТ ^{177}Lu -ПСМА основаны на результатах, полученных в ходе продолжающейся III фазы клинического исследования NCT03511664: вводимая доза ^{177}Lu -ПСМА – 7,4 Гбк; временной интервал между циклами – 6–8 нед; количество циклов – от 2 до 6 (в зависимости от ответа, прогноза и лучевой нагрузки на почки); у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года поглощенная доза на почки не должна превышать 40 Гр; оценка ответа должна опираться на уровень ПСА; на 4–7-й день после каждой инъекции ^{177}Lu -

ПСМА должна проводиться скintiграфия; каждые 2 цикла – ПЭТ с ^{68}Ga -ПСМА.

Поскольку исследований по клиническому взаимодействию радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА с другими противоопухолевыми методами лечения не проводилось, рекомендуется прекратить химиотерапию или лучевую терапию как минимум за 4 нед до введения РФП, чтобы избежать чрезмерного токсического воздействия на функцию костного мозга. Учитывая развивающиеся осложнения на фоне проведения терапии ^{177}Lu -ПСМА, рекомендуются следующие превентивные мероприятия по минимизации побочных эффектов лечения: использование диуретиков и слабительных после проведения РНТ (с целью ускоренного выведения несвязавшегося ^{177}Lu -ПСМА); холодные компрессы на область слюнных желез могут уменьшить поглощение ^{177}Lu -ПСМА во время его нахождения в пуле крови, однако целесообразность использования данной методики остается спорной; профилактическая противорвотная терапия; при метастатическом поражении головного, спинного мозга либо других метастазов с риском развития отека необходимо введение кортикостероидов – за 1 день до РНТ и в течение нескольких дней после.

Заключение

В настоящее время в Европе и США широко применяется радионуклидная терапия ^{177}Lu -ПСМА, несмотря на отсутствие официальной регистрации препарата. Причиной этому послужило признание медицинской общественностью того факта, что предполагаемая польза от его применения выше возможных осложнений, а ожидание официальной регистрации может затянуться на длительный срок, как это было с радиотерапевтическими препаратами для лечения нейроэндокринных опухолей в середине 1990-х гг. прошлого века. [43]. В европейских клиниках назначение ^{177}Lu -ПСМА происходит по решению локального этического комитета и с добровольного согласия пациента.

В Российской Федерации есть все предпосылки для внедрения в онкологическую практику РНТ ^{177}Lu -ПСМА для лечения пациентов с КРРПЖ. Изотоп ^{177}Lu зарегистрирован на территории РФ как фармакологическая субстанция, а законодательная база регламентирует возможность применения РФП, приготовленных непосредственно в условиях радионуклидной лаборатории. Кроме того, ^{177}Lu в достаточном количестве производится на территории нашей страны, что делает применение ^{177}Lu -ПСМА экономически выгодным и более доступным, чем в странах Европы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Химиотерапия 2-й линии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к практике. Онкоурология.

2019; 15(1): 84–91. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Second line chemotherapy in patients with castration-refractory prostate cancer. From clinical studies to practice. Cancer Urology. 2019; 15(1): 84–91. (in Russian)].

2. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff C.D., Gärtner F, Rogenhofer S, Essler M. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2016 Mar 15; 7(11): 12477–88. doi: 10.18632/oncotarget.7245.
3. Карякин О.Б., Каприн А.Д., Иванов С.А. Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации. *Онкоурология*. 2019; 15(3): 78–88. [Karyakin O.B., Kaprin A.D., Ivanov S.A. The national registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation. *Cancer Urology*. 2019; 15(3): 78–88. (in Russian)].
4. Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток. *Онкоурология*. 2018; 14(1): 107–16. [Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy and alternative tumor cell regulation. *Cancer Urology*. 2018; 14(1): 107–16. (in Russian)].
5. Маркова А.С., Матвеев В.Б., Назранов Б.М. Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности. *Онкоурология*. 2018; 14(3): 120–7. [Markova A.S., Matveev V.B., Nazranov B.M. Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities. *Cancer Urology*. 2018; 14(3): 120–7. (in Russian)].
6. Bellmunt J., Carles J., Albanell J. Predictive modelling in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Clin Transl Oncol*. 2009 Feb; 11(2): 82–5. doi: 10.1007/s12094-009-0318-x.
7. Benešová M., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Afshar-Oromieh A., Kratochvil C., Mier W., Haberkorn U., Kopka K., Eder M. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015 Jun; 56(6): 914–20. doi: 10.2967/jnumed.114.147413.
8. Freedland S.J., Richhariya A., Wang H., Chung K., Shore N.D. Treatment patterns in patients with prostate cancer and bone metastasis among US community-based urology group practices. *Urology*. 2012 Aug; 80(2): 293–8. doi: 10.1016/j.urol.2012.04.007.
9. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997 Jan; 3(1): 81–5.
10. Pezaro C., Omlin A., Lorente D., Rodrigues D.N., Ferraldeschi R., Bianchini D., Mukherji D., Riisnaes R., Altavilla A., Crespo M., Tunariu N., de Bono J., Attard G. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb; 65(2): 270–273. doi: 10.1016/j.euro.2013.10.055.
11. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R., Ritchie A.W., Parker C.C., Russell J.M., Attard G., de Bono J., Cross W., Jones R.J., Thalmann G., Amos C., Matheson D., Millman R., Alzouebi M., Beesley S., Birtle A.J., Brocck S., Cathomas R., Chakraborti P., Chowdhury S., Cook A., Elliott T., Gale J., Gibbs S., Graham J.D., Hetherington J., Hughes R., Laing R., McKinna F., McLaren D.B., O'Sullivan J.M., Parikh O., Peedell C., Protheroe A., Robinson A.J., Srihari N., Srinivasan R., Staffurth J., Sundar S., Tolan S., Tsang D., Wagstaff J., Parmar M.K.; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19; 387(10024): 1163–77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
12. Poeppel T.D., Handkiewicz-Junak D., Andreeff M., Becherer A., Bockisch A., Fricke E., Geworski L., Heinzl A., Krause B.J., Krause T., Mitterhauser M., Sonnenschein W., Bodei L., Delgado-Bolton R.C., Gabriel M. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May; 45(5): 824–845. doi: 10.1007/s00259-017-3900-4.
13. Horoszewicz J.S., Kawinski E., Murphy G.P. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1987 Sep-Oct; 7(5B): 927–35.
14. Israeli R.S., Powell C.T., Corr J.G., Fair W.R., Heston W.D. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*. 1994 Apr 1; 54(7): 1807–11.
15. Чехонин В.П., Григорьев М.Э., Жирков Ю.А., Лебедев Д.В. Простатический специфический мембранный антиген и его роль в диагностике рака предстательной железы. *Вопросы медицинской химии*. 2002; 48: 31–43. [Chekhonin V.P., Grigorev M.E., Zhirkov Yu.A., Lebedev D.V. Prostatic specific membrane antigen and its role in the diagnosis of prostate cancer. *Problems of Medical Chemistry*. 2002; 48: 31–43. (in Russian)].
16. Bouchelouche K., Choyke P.L., Capala J. Prostate specific membrane antigen—a target for imaging and therapy with radionuclides. *Discov Med*. 2010 Jan; 9(44): 55–61.
17. Uprimny C., Kroiss A., Nilica B., Buxbaum S., Decristoforo C., Horninger W., Virgolini I. (68)Ga-PSMA ligand PET versus (18)F-NaF PET: evaluation of response to (223)Ra therapy in a prostate cancer patient. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb; 42(2): 362–3. doi: 10.1007/s00259-014-2922-4.
18. Spatz S., Tolkach Y., Jung K., Stephan C., Busch J., Ralla B., Rabien A., Feldmann G., Brossart P., Bundschuh R.A., Ahmadzadehfar H., Essler M., Toma M., Müller S.C., Ellinger J., Hauser S., Kristiansen G. Comprehensive Evaluation of Prostate Specific Membrane Antigen Expression in the Vasculature of Renal Tumors: Implications for Imaging Studies and Prognostic Role. *J Urol*. 2018 Feb; 199(2): 370–377. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.079.
19. Chatalic K.L., Veldhoven-Zweistra J., Bolkestein M., Hoeben S., Koning G.A., Boerman O.C., de Jong M., van Weerden W.M. A Novel ¹¹¹In-Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Nanobody for Targeted SPECT/CT Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015 Jul; 56(7): 1094–9. doi: 10.2967/jnumed.115.156729.
20. Chakraborty P.S., Kumar R., Tripathi M., Das C.J., Bal C. Detection of brain metastasis with ⁶⁸Ga-labeled PSMA ligand PET/CT: a novel radiotracer for imaging of prostate carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2015 Apr; 40(4): 328–9. doi: 10.1097/RLU.0000000000000709.
21. Gourni E., Henriksen G. Metal-Based PSMA Radioligands. *Molecules*. 2017 Mar 24; 22(4): 523. doi: 10.3390/molecules22040523.
22. Lütje S., Heskamp S., Cornelissen A.S., Poeppel T.D., van den Broek S.A., Rosenbaum-Krumme S., Bockisch A., Gotthardt M., Rijpkema M., Boerman O.C. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics*. 2015 Oct 18; 5(12): 1388–401. doi: 10.7150/thno.13348.
23. Cho S.Y., Gage K.L., Mease R.C., Senthamizhchelvan S., Holt D.P., Jeffrey-Kwanisai A., Endres C.J., Dannals R.F., Sgouros G., Lodge M., Eisenberger M.A., Rodriguez R., Carducci M.A., Rojas C., Slusher B.S., Kozikowski A.P., Pomper M.G. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ¹⁸F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2012 Dec; 53(12): 1883–91. doi: 10.2967/jnumed.112.104661.
24. Брагина О.Д., Чернов В.И., Ларькина М.С., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. *Молекулярная медицина*. 2018; 16(4): 3–8. [Bragina O.D., Chernov V.I., Lar'kina M.S., Zelchan R.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A. Prostate specific membrane antigen: current possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine*. 2018; 16(4): 3–8. (in Russian)].
25. Долгушин М.Б., Мецзяркова Н.А., Оджарова А.А., Матвеев В.Б., Невзоров Д.И., Платонова О.Е., Кочергин П.В. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹⁸F-ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение. *Онкоурология*. 2018; 14(3): 134–138. [Dolgushin M.B., Meshcheryakova N.A., Odzharova A.A., Matveev V.B., Nevzorov D.I., Platonova O.E., Kochergin P.V. ¹⁸F-PSMA-1007 Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the diagnosis of recurrent prostate cancer: clinical observation. *Cancer Urology*. 2018; 14(3): 134–138. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-134-138.
26. Игнатова М.В., Тлостанова М.С., Станжевский А.А. Первый опыт выполнения совмещенной позитронно-эмиссионной с компьютерной томографией с простатспецифическим мембранным антигеном, меченным галлием-68, у пациентов с минимальным уровнем простатспецифического антигена после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(4): 508–514. [Ignatova M.V., Tlostanova M.S., Stanzhevsky A.A. The first experience of performing combined positron-emission with computed tomography with prostate-specific membrane antigen labeled with gallium-68 in patients with minimal level of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Problems in Oncology*. 2018; 64 (4): 508–514. (in Russian)].
27. Ларенков А.А., Кодина Г.Е. Радионуклидная диагностика рака предстательной железы: позитронно-эмиссионная томография с ⁶⁸Ga-PSMA ингибиторами и их фармаразработка. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017; 62(6): 58–74. [Larenkov A.A., Kodina G.E. Radionuclide Diagnosis of Prostate Cancer: Positron Emission Tomography with ⁶⁸Ga-PSMA Inhibitors and Their Pharmaceutical Development. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017; 62(6): 58–74. (in Russian)].
28. Пойда М.Д., Рыжкова Д.В., Станжевский А.А. ⁶⁸Ga-ПСМА – меченый биомаркер для позитронной эмиссионной томографии (обзор литературы). *Трансляционная медицина*. 2018; 5(5): 46–52. [Poyda M.D., Ryzhkova D.V., Stanzhevsky A.A. ⁶⁸Ga-PSMA- labeled biomarker for positron emission tomography (literature review). *Translational Medicine*. 2018; 5(5): 46–52. (in Russian)].
29. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M., Beer A.J., Ruffani A., Haller B., Graner F.P., Kübler H., Haberkorn U., Eisenhut M., Wester H.J., Gschwend J.E., Schwaiger M. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical

Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015 May; 56(5): 668–74. doi: 10.2967/jnumed.115.154153.

30. Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Schlemmer H.P., Fenchel M., Eder M., Eisenhut M., Hadaschik B.A., Kopp-Schneider A., Röthke M. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 May; 41(5): 887–97. doi: 10.1007/s00259-013-2660-z.

31. Rahbar K., Weckesser M., Huss S., Semjonow A., Breyholz H.J., Schrader A.J., Schäfers M., Bögemann M. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with ⁶⁸Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2016 Apr; 57(4): 563–7. doi: 10.2967/jnumed.115.169243.

32. Чернов В.И., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Скуридин В.С. Меченые аналоги соматостатина в терапии нейроэндокринных опухолей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017; 62(3): 42–49. [Chernov V.I., Bragina O.D., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkina I.G., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Nesterov E.A., Skuridin V.S. Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017; 62(3): 42–49. (in Russian)].

33. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Чернов В.И., Тицкая А.А. Исследование острой токсичности нового радиофармацевтического препарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc-Al₂O₃» для диагностики в онкологии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(6): 26–29. [Varlamova N.V., Skuridin V.S., Nesterov E.A., Chernov V.I., Tiskaya A.A. Studying acute toxicity of new radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Al₂O₃ nanocolloids for oncological diagnostics. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015; 78(6): 26–29. (in Russian)].

34. Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkina I., Bragina O., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.* 2016; 012054.

35. Zechmann C.M., Afshar-Oromieh A., Armor T., Stubbs J.B., Mier W., Hadaschik B., Joyal J., Kopka K., Debus J., Babich J.W., Haberkorn U. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(7): 1280–92. doi: 10.1007/s00259-014-2713-y.

36. Rathke H., Flechsig P., Mier W., Bronzel M., Mavriopoulou E., Hohenfellner M., Giesel F.L., Haberkorn U., Kratochwil C. Dosimetry Estimate and Initial Clinical Experience with ⁹⁰Y-PSMA-617. *J Nucl Med.* 2019 Jun; 60(6): 806–811. doi: 10.2967/jnumed.118.218917.

37. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., Bronzel M., Apostolidis C., Weichert W., Haberkorn U., Giesel F.L., Morgenstern A. Targeted

α-therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2019 Jun; 60(6): 806–811. doi: 10.2967/jnumed.117.191395.

38. Okamoto S., Thieme A., Allmann J., D'Alessandria C., Maurer T., Retz M., Tauber R., Heck M.M., Wester H.J., Tamaki N., Fendler W.P., Herrmann K., Pfob C.H., Scheidhauer K., Schwaiger M., Ziegler S., Eiber M. Radiation Dosimetry for ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *J Nucl Med.* 2017 Mar; 58(3): 445–450. doi: 10.2967/jnumed.116.178483.

39. Rahbar K., Schmidt M., Heinzel A., Eppard E., Bode A., Yordanova A., Claesener M., Ahmadzadehfar H. Response and Tolerability of a Single Dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med.* 2016 Sep; 57(9): 1334–8. doi: 10.2967/jnumed.116.173757.

40. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Schmidt M., Drzega A., Bartenstein P., Pfestroff A., Luster M., Lützen U., Marx M., Prasad V., Brenner W., Heinzel A., Mottaghy F.M., Ruf J., Meyer P.T., Heuschkel M., Eveslage M., Bögemann M., Fendler W.P., Krause B.J. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017 Jan; 58(1): 85–90. doi: 10.2967/jnumed.116.183194.

41. von Eyben F.E., Roviello G., Kiljunen T., Uprimny C., Virgolini I., Kairemo K., Joensuu T. Third-line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(3): 496–508. doi: 10.1007/s00259-017-3895-x.

42. Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M., Baum R., Bozkurt M.F., Czernin J., Delgado Bolton R.C., Ezziddin S., Forrer F., Hicks R.J., Hope T.A., Kabasakal L., Konijnenberg M., Kopka K., Lassmann M., Mottaghy F.M., Oyen W., Rahbar K., Schöder H., Virgolini I., Wester H.J., Bodei L., Fanti S., Haberkorn U., Herrmann K. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Nov; 46(12): 2536–2544. doi: 10.1007/s00259-019-04485-3.

43. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E., Hendifar A., Yao J., Chasen B., Mitrjā E., Kunz P.L., Kulke M.H., Jacene H., Bushnell D., O'Dorisio T.M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Caplin M., Lebtahi R., Hobday T., Delpassand E., Van Cutsem E., Benson A., Srirajaskanthan R., Pavel M., Mora J., Berlin J., Grande E., Reed N., Seregini E., Öberg K., Lopera Sierra M., Santoro P., Thevenet T., Erion J.L., Ruzsiewicz P., Kwekkeboom D., Krenning E.; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376(2): 125–135. doi: 10.1056/NEJMoal607427.

Поступила/Received 20.10.2020
Принята в печать/Accepted 25.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: medvedeva@tmimc.ru. SPIN-код: 9110-1730. Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ; заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

Усынин Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9110-1730. Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2255-5282. Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Брагина Ольга Дмитриевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Лушникова Надежда Андреевна, аспирант, отделение общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9590-0262. AuthorID (РИНЦ): 1062693. ORCID: 0000-0003-3643-0101.

ВКЛАД АВТОРОВ

Медведева Анна Александровна: литературный обзор, составление черновика рукописи.
Чернов Владимир Иванович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Усынин Евгений Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Зельчан Роман Владимирович: коррекция черновика рукописи.
Брагина Ольга Дмитриевна: оформление статьи.
Лушникова Надежда Андреевна: литературный обзор.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России, номер гранта в форме субсидии 05.604.21.0221, уникальный идентификатор проекта – RFMEFI60419X0221.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Anna A. Medvedeva, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

Evneny A. Usynin, MD, DSc, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

Roman V. Zelchan, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Olga D. Bragina, MD, PhD, Junior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Nadezhda A. Lushnikova, MD, Postgraduate, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3643-0101.

AUTHOR CONTRIBUTION

Anna A. Medvedeva: data collection and interpretation, drafting of the manuscript.
Vladimir I. Chernov: critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.
Evneny A. Usynin: critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.
Roman V. Zelchan: editing of the manuscript.
Olga D. Bragina: writing of the manuscript.
Nadezhda A. Lushnikova: data collection and analysis.

Funding

The study was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, grant number in the form of a subsidy 05.604.21.0221, project ID RFMEFI60419X0221.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.