

DOI 10.12737/article\_5927f627a5c123.67647794

**В.И. Чернов<sup>1,2</sup>, О.Д. Брагина<sup>1,2</sup>, Р.В. Зельчан<sup>1,2</sup>, А.А. Медведева<sup>1,2</sup>, И.Г. Синилкин<sup>1,2</sup>,  
М.С. Ларькина<sup>3</sup>, Е.С. Стасюк<sup>2</sup>, Е.А. Нестеров<sup>2</sup>, В.С. Скуридин<sup>2</sup>****МЕЧЕННЫЕ АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА В ТЕРАНОСТИКЕ  
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

1. Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск. E-mail: rungis@mail.ru; 2. Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск; 3. Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В.И. Чернов – зам. директора Томского НИМЦ, зав. отд. НИИ онкологии, д.м.н., проф.; О.Д. Брагина – м.н.с., к.м.н.;

Р.В. Зельчан – врач-радиолог, к.м.н.; А.А. Медведева – с.н.с., к.м.н.; И.Г. Синилкин – с.н.с., к.м.н.;

М.С. Ларькина – доцент, к.фарм.н.; Е.С. Стасюк – н.с., к.т.н.; Е.А. Нестеров – н.с., к.т.н.; В.С. Скуридин – зав. лаб., д.т.н., проф.

**Реферат**

Обсуждаются проблемы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей, представляющих собой гетерогенную группу онкологических заболеваний с разнообразными клиническими проявлениями и биологическими особенностями, зависящих как от локализации и распространенности опухолевого процесса, так и от проявлений гормональной секреции. Несмотря на то, что нейроэндокринные опухоли являются достаточно редкими, в настоящее время отмечается непрерывный рост заболеваемости.

Особое внимание в данной работе уделяется изучению роли высокоаффинных соматостатиновых рецепторов (sstr), рассматриваемых в качестве основных мишеней в тераностике данной группы онкологической патологии. В связи с невозможностью использования нативного соматостатина, в настоящее время активно применяются его не природные синтетические аналоги. В отличие от нативного соматостатина, связывающегося со всемиsstr (1–5) с высокой аффинностью и специфичностью, аналоги соматостатина взаимодействуют только сsstr2,sstr3 иsstr5.

Диагноз нейроэндокринных опухолей обычно ставится на основании клинической симптоматики, данных гистологического и иммуногистохимического исследований с оценкой гормональной экспрессии. К сожалению, использование традиционных диагностических методов не всегда в полной мере позволяет оценить распространенность опухолевого процесса, что обуславливает необходимость создания новых визуализирующих агентов. Методы ядерной медицины, особенно ПЭТ-исследования, демонстрируют высокие показатели чувствительности и специфичности.

Стремительное развитие персонализированной медицины позволяет использовать эффективные молекулярные мишени также и для радионуклидной терапии онкологических заболеваний. Относительно недавно этот принцип был применен для нейроэндокринных опухолей с применением пары <sup>68</sup>Ga-DOTATATE/<sup>177</sup>Lu-DOTA-октреотид, которые успешно используются во многих ядерных медицинских центрах.

Таким образом, в настоящее время меченные аналоги соматостатина широко используются как для радионуклидной диагностики нейроэндокринных опухолей, так и для радионуклидной терапии указанных новообразований. Многоцентровые исследования по радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей продемонстрировали высокие показатели ее эффективности и доказали безопасность ее применения. В то же время в Российской Федерации зарегистрирован лишь один препарат для визуализации нейроэндокринных опухолей – <sup>111</sup>In-октреотид, что обуславливает необходимость выполнения исследований по разработке новых отечественных диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, соматостатиновые рецепторы, радиофармпрепараты, тераностика

Поступила: 01.03.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

**Введение**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой редкую и достаточно гетерогенную группу онкологических заболеваний с разнообразной клинико-морфологической симптоматикой и биологическими особенностями [1]. По эпидемиологическим данным, большая часть НЭО представлена опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, что составляет 1–4 % всех злокачественных образований (ЗНО) пищеварительной системы и 60 % всех НЭО. Бронхопульмональные НЭО представлены 3 % всех ЗНО данной локализации и примерно 25 % всех НЭО [2]. Несмотря на то, что НЭО считаются достаточно редкой онкологической патологией, в настоящее время отмечается непрерывный рост заболеваемости, в частности вследствие повышения качества диагностики на основе широкого внедрения в медицинские стандарты эндоскопических методов исследования [3].

Среди НЭО метастатические опухоли встречаются чаще по сравнению с солидными. Так, примерно у 75 % пациентов с нейроэндокринными опухолями тонкой кишки и у 30–85 % – поджелудочной железы диагноз ставится уже на стадии метастатического поражения печени [4]. В большинстве случаев опухоли относят к

умеренно- или высокодифференцированным, однако в ряде случаев они могут быть достаточно агрессивными [5]. Клиническая картина НЭО проявляется симптоматикой, обусловленной как непосредственно течением злокачественного процесса, так и в 20–50 % случаев – гормональной секрецией, связанной с локализацией опухоли. В ряде случаев она представлена приливами, диареей, болями в животе, диспноэ, поражением клапанов сердца, телеангиэктазиями, бронхоспазмом, слезотечением и прочее [6] (см. табл. 1).

Все вышесказанное обуславливает подходы к лечению пациентов с НЭО, зависящие как от локализации и распространенности опухолевого процесса, так и от проявления гормональной секреции. Для локализованных форм основным методом лечения до сих пор остается оперативное вмешательство, однако в большинстве случаев его проведение невозможно, что обусловлено несвоевременной диагностикой и постановкой диагноза [7]. Для пациентов с наличием метастатического поражения целью проводимой терапии является контроль за опухолевым ростом, а также облегчение гормонально-опосредованных симптомов. Несмотря на появление новых терапевтических агентов, до сих пор для этих целей активно применяются аналоги соматостатина [8].

Таблица 1

## Подтипы НЭО поджелудочной железы с ассоциированными гормонами и клинической симптоматикой

Тип опухоли	Продуцируемый гормон	Клинические проявления
Гастроиннома	Гастрин	Возвратная пептическая язва, диарея, стеаторея
Инсулинома	Инсулин	Гипогликемия, катехоламиновый выброс
Глюкагонома	Глюкагон	Сахарный диабет, потеря веса, тромбозомболия, пангипоаминоацидурия
Соматостатинома	Соматостатин	Сахарный диабет, диарея, стеаторея, гипохлоргидрия, потеря веса, заболелвания желчного пузыря
Панкреатическая полипептидома	Панкреатический полипептид	Гепатомегалия, абдоминальные боли, водянистая диарея

**Соматостатин и его аналоги**

Соматостатин представляет собой циклический пептид небольших размеров, циркулирующий в кровяном русле в двух биологически активных формах: соматостатин-14, состоящий из последовательности 14 аминокислот, и соматостатин-28 – из 28 аминокислот [9]. Данный гормон ингибирует различные физиологические функции желудочно-кишечного тракта, такие как опорожнение желудка, производство желудочной кислоты, секрецию панкреатических ферментов и желчи [10]. Также он способствует снижению секреции кишечных гормонов и гормонов поджелудочной железы, таких как инсулин, глюкагон, секретин и вазоактивный кишечный полипептид [11].

Учитывая способности соматостатина воздействовать на такое разнообразие физиологических процессов, было высказано предположение о возможности его использования в терапии патологических состояний, связанных с гиперфункцией и гиперсекрецией указанных выше органов и систем [12]. Тем не менее, множественный одновременный эффект фармакологических концентраций соматостатина на различные органы, короткая продолжительность действия и постинфузионная гиперсекреция гормонов значительно затруднили возможности его широкого клинического применения [13].

Соматостатин-14 и соматостатин-28 действуют через высокоаффинные G-протеинсвязанные мембранные соматостатиновые рецепторы (sstr), экспрессия которых отмечается в 80–100 % НЭО. Всего было клонировано и охарактеризовано 5 подтипов sstr: sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 и sstr5. Гены, кодирующие данные пять sst-подтипов, локализованы на разных хромосомах, в то время как две формы рецептора sstr2 (sstr2A и sstr2B) являются сплайсинг-вариантами одного и того же гена [14]. Классические соматостатин-зависимые ткани, такие как центральная нервная система, передняя доля гипофиза и поджелудочная железа, экспрессируют несколько подтипов sstr-рецепторов: бета-клетки, преимущественно экспрессирующие sstr1 и sstr5, альфа-клетки – sstr2, и дельта-клетки – sstr5 [15]. Экспрессия соматостатиновых рецепторов на поверхности опухолевых клеток чаще всего имеет однородное распределение, однако в таких опухолях, как рак молочной железы, оно гетерогенно. Также важно распределение рецепторов на поверхности нормальных клеток [16]. Физиологическая экспрессия соматостатиновых рецепторов была обнаружена в головном мозге, щитовидной железе, поджелудочной железе,

почках, органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и иммунной системе [17].

Опухоли, возникающие из соматостатин-опосредованных тканей, часто характеризуются высокой плотностью экспрессии sst-рецепторов и обычно представлены аденомами гипофиза, эндокринными опухолями поджелудочной железы, карциноидами, параганглиомами, феохромоцитомами, мелкоклеточным раком легкого, медуллярными карциномами щитовидной железы, раком молочной железы и злокачественными лимфомами. Эндокринные и панкреатические эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта также экспрессируют множество sst-подтипов, при этом в более чем в 80 % случаев отмечается экспрессия sstr2 [18].

Как уже упоминалось выше, существует несколько ограничений для использования нативного соматостатина-14 и соматостатина-28 в повседневной практике. Предпринимаемые в связи с этим попытки синтеза аналога соматостатина привели к созданию октреотида (сандостатин, Novartis, Базель, Швейцария), который был первым октапептидным аналогом. Период полувыведения препарата после подкожного введения составляет 2 ч, при этом гиперсекреции гормонов не происходит [19]. Впоследствии был разработан другой циклический аналог с почти аналогичной аффинностью и активностью – ланреотид (Somatuline, Ipsen Биотек, Париж, Франция). В настоящее время октреотид (сандостатин) и ланреотид (соматулин) зарегистрированы в большинстве стран и используются для лечения гормоно-опосредованных симптомов у пациентов с НЭО поджелудочной железы. Данные препараты можно вводить с помощью нескольких подкожных инъекций или путем непрерывной подкожной инфузии или внутривенно [20].

В отличие от нативного соматостатина, связывающегося со всеми sstr(1–5) с высокой аффинностью и специфичностью, аналоги соматостатина взаимодействуют с sstr2, sstr3 и sstr5. Связывание соматостатина с рецепторами приводит к снижению гормональной продукции НЭО, что делает привлекательным использование соматостатина и его аналогов для регуляции гормон-ассоциированных симптомов [21].

У большинства пациентов отмечается снижение чувствительности к ингибированию гормональной секреции аналогами соматостатина уже в течение нескольких недель. К потенциальным механизмам, ответственным за снижение чувствительности и резистентность к проводимой терапии у пациентов с sstr-позитивными опухолями, относятся снижение количества и специфичности sst-рецепторов, не-

однородная экспрессия sstr-рецепторов на поверхности опухолевой клетки, увеличение количества sstr-негативных клеточных клонов, резистентность, обусловленная отсутствием sst-подтипов с высокой чувствительностью к аналогам соматостатина, мутация sst-опосредованных генов, приводящая к отсутствию функционально активных рецепторных протеинов, резистентность, обусловленная специфической реакцией организма на повторное применение аналогов соматостатина, снижение ответа за счет расщепления рецептора при повторной активации [22].

Преобладающая экспрессия sstr2 рецепторов на панкреатических эндокринных или карциноидных опухолях является основой успешного клинического применения аналогов соматостатина для контроля за симптомами, связанными с гормональной гиперсекрецией. Высокая плотность sstr-подтипов этих опухолей позволяет использовать радиоактивно меченные аналоги соматостатина для визуализации sstr-позитивных опухолей в естественных условиях.

### Применение радионуклидных методов для диагностики нейроэндокринных опухолей

#### Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Диагноз НЭО обычно ставится на основании клинической симптоматики, данных гистологического и иммуногистохимического исследований с оценкой гормональной экспрессии. К сожалению, использование традиционных диагностических методов не всегда в полной мере позволяет оценить распространенность опухолевого процесса, что обуславливает необходимость создания новых визуализирующих агентов. Молекулярными основами для разработки и клинического применения направленных на sstr препаратов на основе меченных радионуклидами аналогов соматостатина является высокий уровень экспрессии этих рецепторов на поверхности опухолевой клетки [23].

Высокая частота экспрессии и плотность sstr отмечается в гастропанкреатодуоденальных опухолях, феохромоцитомах, аденомах гипофиза, параганглиомах и опухолях нервной системы, таких как, как нейробластома, медуллобластома и менингиома. Низкая частота и плотность экспрессии рецепторов отмечается в инсулиномах, лимфомах, раке молочной железы, карциноме почечных клеток, гепатоцеллюлярной карциноме, медулярном раке щитовидной железы и мелкоклеточном раке легких [24].

Метод визуализации sstr-позитивных опухолей человека впервые был применен с использованием соматостатинового аналога [ $^{123}\text{I}$ -Tyr $^3$ ]octreotide. Однако наличие ряда недостатков, таких как высокая стоимость, избыточное накопление в печени, желчном пузыре, желчных протоках и органах ЖКТ, существенно ограничили его применение. Наиболее распространенным соматостатиновым аналогом, используемым в настоящее время в качестве препарата выбора для выявления соматостатиновых рецепторов (sstr2, sstr3, sstr5) на поверхности опухолевых клеток основного опухолевого узла и метастатических очагов,

является  $^{111}\text{In}$ -пентетреотид ([ $^{111}\text{In}$ -DTPA]octreotide, OctreoScan, Tyco Healthcare, Mallinckrodt, St Louis, USA).

Другими активно применяемыми агентами в диагностике опухолей с экспрессией sstr являются меченый  $^{111}\text{In}$ -октреотид (АО «Фармсинтез») и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотид [25]. Чувствительность и специфичность сцинтиграфического выявления таких образований с использованием  $^{111}\text{In}$ -октреотида превышают 80 %. В то же время диагностика опухолевого поражения печени и селезенки с этим РФП существенно затруднена по причине высокого уровня неспецифического накопления в данных органах.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотид используется преимущественно для выявления рака легкого. При этом чувствительность сцинтиграфической диагностики в сочетании с КТ или рентгенологическим исследованием грудной клетки достигает 97 % при специфичности 73 % [26].

#### Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Меченные  $^{68}\text{Ga}$  соматостатиновые аналоги широко используются для диагностики нейроэндокринных опухолей. При этом наиболее часто используемыми препаратами для ПЭТ-диагностики являются  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Так, при проведении исследования с использованием  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE у 38 пациентов чувствительность отмечалась в 82 % [27]. При сравнении диагностической эффективности  $^{111}\text{In}$ -DOTATOC и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC среди 84 пациентов с диагнозом НЭО бóльшая диагностическая точность отмечалась в последнем случае [28]. Сравнение диагностической эффективности  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC также выявило практически одинаковую диагностическую точность, однако бóльший захват препарата клетками все же отмечается при использовании  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC [29]. В последнее время создано несколько новых препаратов, например, DOTANOC, подходящий с высокой аффинностью для визуализации sstr2 и sstr5 [30, 31]. При изучении другого препарата  $^{18}\text{F}$ -FP-Gluc-TOCA у 25 пациентов с НЭО с экспрессией различных подтипов sstr отмечались быстрая и интенсивная аккумуляция препарата и его активное выведение из кровяного русла [32]. При изучении показателей чувствительности и специфич-

Таблица 2

#### РФП, используемые для визуализации нейроэндокринных опухолей при проведении ОФЭКТ и ПЭТ-исследований

Метод визуализации	Радиофармпрепарат
ОФЭКТ	$^{111}\text{In}$ -пентреотид
	$^{111}\text{In}$ -DTPAOC
	$^{123}\text{I}$ -октреотид
	$^{111}\text{In}$ -октреотид
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотид
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотид
	$^{111}\text{In}$ -DOTA-ландреотид
	$^{111}\text{In}$ -DOTA-NOC-ATE
ПЭТ	$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE
	$^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC
	$^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC
	$^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE
	$^{18}\text{F}$ -FP-Gluc-TOCA

ности к sstr ПЭТ или ПЭТ/КТ при диагностике НЭО ретроспективно они составили 93 % и 91 % соответственно. Применение ПЭТ позволило изменить стадию заболевания у 12 пациентов (28,6 %) и план лечения у 32 пациентов (76,2 %) [33].

Общая сводка РФП для радионуклидной диагностики НЭО представлена в табл. 2.

### Тераностические пары

Персонализированная медицина представляет собой адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента для выделения субпопуляции, отличающейся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или ответу на конкретное лечение [34]. К одному из наиболее стремительно развивающихся направлений персонализированной медицины относится так называемая тераностика, которая комбинирует в себе такие понятия, как «терапия» и «диагностика», а также включает последующую оценку течения заболевания [35]. Использование данного подхода способствует выделению из общей группы определенной категории больных, у которых с учетом их «молекулярного профиля» с наибольшей вероятностью отмечался бы ответ на проводимое лечение, что имеет неоспоримые преимущества в планировании и оптимизации тактики ведения каждого конкретного пациента, а также и для экономики здравоохранения [36, 37].

В настоящее время молекулярная визуализация активно используется для неинвазивного выявления специфических опухолевых мишеней с применением радионуклидов (гамма- или позитронных излучателей), замена которых на радионуклиды, испускающие альфа-частицы, бета-частицы или оже-электроны превращает диагностические агенты в мощные терапевтические. Интересен тот факт, что понятие «диагностических/терапевтических» пар не является абсолютно новой концепцией в ядерной медицине [38, 39]. Например, вот уже более 60 лет для диагностики и проведения радиоиммунотерапии (РИТ) рака щитовидной железы активно используется пара  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  [40]. Несколько доклинических исследований, доказывающих правильность концепции, продемонстрировали пригодность внеклеточного меланина в качестве мишени для визуализации и проведения радиоиммунотерапии. По результатам фаз Ia/Ib клинических исследований использование меланина, конъюгированного с меченым  $^{188}\text{Re}$  6D2 моноклональным антителом (мкАТ), хорошо переносилось, демонстрировало незначительную гематологическую токсичность и сопровождалось улучшением показателей выживаемости пациентов [41]. Относительно недавно этот же принцип был применен для НЭО с использованием пары  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (ПЭТ визуализация)/ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-октреотид (РИТ), которая успешно используется во многих ядерных медицинских центрах [42, 43].

Другими примерами тераностических пар являются  $^{99\text{mTc}}/^{186,188}\text{Re}$ ,  $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$  и  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ .

### Радионуклидная терапия, направленная на соматостатиновые рецепторы

При наличии экспрессии sstr2 для лечения НЭО обычно используются  $^{90}\text{Y}$ - и  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE/DOTATOC [20]. Оценка эффективности лечения при этом определяется с помощью шкалы RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) [44].

$^{90}\text{Y}$ -DOTATOC является препаратом выбора при НЭО с гиперэкспрессией sstr2, ответ опухоли при этом достигается у 25 % пациентов. По результатам фазы 2 клинического исследования у пациентов с НЭО при использовании  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC с активностью 2,56 ГБк дважды в месяц было продемонстрировано достижение частичной регрессии у 43,6 % пациентов, стабилизации – у 25,6 % пациентов, а в 28,2 % случаев отмечалось прогрессирование опухолевого процесса [45]. Суммарный противоопухолевый эффект  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC был уточнен с учетом данных различных исследований, которые выявили, что среди 58 пациентов с sstr-позитивными НЭО ЖКТ объективный ответ составил 20–28 %: у 5 пациентов отмечалась полная регрессия опухолевого процесса, у 7 – частичная регрессия, в 29 случаях – стабилизация процесса и в 17 – прогрессирование. Более того, у этих пациентов отмечалось увеличение общей выживаемости по сравнению с контрольной группой [46]. При метастатических формах НЭО среди 116 пациентов частота полного ответа составила 4 %, частичная регрессия – 23 %, стабилизация – 62 %, прогрессирование процесса отмечалось в 11 % случаев [47].

Другим препаратом для лечения НЭО ЖКТ является  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Было показано, что полная и частичная регрессия были достигнуты в 2 и 28 % соответственно [48]. Результаты исследования безопасности данного препарата свидетельствуют о том, что проведение большого количества курсов лечения безопасно для пациента [49]. При применении  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 50 %-я регрессия опухолевого процесса была достигнута у 28 %, у 19 % пациентов она составила от 25–50 %, стабилизация процесса отмечалась у 35 %, прогрессирование – у 18 %. Отмечается также существенное улучшение качества жизни пациентов [50].

Терапия мечеными аналогами октреотида является вариантом выбора для пациентов с НЭО при диссеминированном или первично-неоперабельном опухолевом процессе. Применение повторяющихся циклов данного вида лечения приводит к стабилизации опухолевого процесса при минимальном токсическом эффекте, при этом дозозимитирующим фактором являются изменения в почках и костном мозге. При применении протекторов данные побочные явления минимизируются [51].

## Выводы

Таким образом, в настоящее время меченые аналоги соматостатина широко используются как для радионуклидной диагностики НЭО, так и для радионуклидной терапии указанных новообразований. Методы ядерной медицины обладают высокими показателями чувствительности и специфичности, особенно при выполнении ПЭТ-исследований. Многоцентровые исследования в отношении радионуклидной терапии НЭО продемонстрировали высокие показатели ее эффективности и доказали безопасность ее применения. Начиная с 2017 г. в РНЦРХТ г. Санкт-Петербурга начали проводить ПЭТ/КТ-диагностику нейроэндокринных опухолей без первичного очага с использованием двух радиофармпрепаратов  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC.

В то же время в РФ зарегистрирован лишь один препарат для визуализации НЭО –  $^{111}\text{In}$ -октреотид, в то время как для терапии данной онкологической патологии отечественные РФП вообще отсутствуют. Все это обуславливает необходимость выполнения исследований по разработке новых отечественных диагностических и терапевтических РФП.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sundin A., Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead // *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 96. P. 261–271.
- Eads J.R., Meropol N.J. A new era for the systemic therapy of neuroendocrine tumors // *Oncologist*. 2012. Vol. 17. P. 326–338.
- Tan E.H., Tan C.H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 2. P. 28–43.
- Oberg K.E., Reubi J.C., Kwekkeboom D.J. et al. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. P. 742–753.
- Ambrosini V., Campana D., Tomassetti P. et al. PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptides in NET: an overview // *Eur. J. Radiol*. 2011. Vol. 80. P. 116–119.
- Lindholm D.P., Oberg K. Biomarkers and molecular imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Hormone and Metabol. Res*. 2011. Vol. 43. P. 832–837.
- Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE: first-in-humans study // *J. Nucl. Med*. 2012. Vol. 53. P. 1207–1215.
- Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E. et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting // *J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 29. P. 934–943.
- Herder W.W., Hofland L.J., Lely A.J. et al. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Endocrine-Related Cancer*. 2003. Vol. 10. P. 451–458.
- Wang L., Tang K., Zhang Q. et al. Somatostatin receptor-based molecular imaging and therapy for neuroendocrine tumors // *BioMed Res. Internat*. 2013. Vol. 2013. P. 102819.
- Maecke H.R., Reubi J.C. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment // *J. Nucl. Med*. 2011. Vol. 52. P. 841–844.
- Zhang H., Moroz A.M., Serganova I. et al. Imaging expression of the human somatostatin receptor subtype-2 reporter gene with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC // *J. Nucl. Med*. 2011. Vol. 52. P. 123–131.
- Kam B.L., Teunissen J.J., Krenning E.P. et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2012. Vol. 39. P. 103–112.
- Wong K.K., Waterfield R.T., Marzola M.C. et al. Contemporary nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours // *Clin. Radiol*. 2012. Vol. 67. P. 1035–1050.
- Naswa N., Bal C.S. Divergent role of  $^{68}\text{Ga}$ -labeled Somatostatin analogs in the workup of patients with NETs: AIIMS experience // *Recent Results in Cancer Res*. 2012. Vol. 194. P. 321–351.
- Srirajakanthan R., Kayani I., Quigley A.M. et al. The role of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigraphy // *J. Nucl. Med*. 2010. Vol. 51. P. 875–882.
- Poeppel T.D., Binse I., Petersenn S. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC versus  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med*. 2010. Vol. 52. P. 1864–1870.
- Desai K., Watkins J., Woodward N. et al. Use of molecular imaging to differentiate liver metastasis of colorectal cancer metastasis from neuroendocrine tumor origin // *J. Clin. Gastroenterol*. 2011. Vol. 45. P. 8–11.
- Treglia G., Castaldi P., Rindi G. et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis // *Endocrine*. 2012. Vol. 59. P. 80–87.
- Ezziddin S., Lohmar J., Yong-Hing C.J. et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in  $^{68}\text{Ga}$  DOTATOC PET predict the absorbed dose of  $^{177}\text{Lu}$  octreotate? // *Clin. Nucl. Med*. 2012. Vol. 37. P. 141–147.
- Kwekkeboom D.J., Boen L.K., Martijn E. et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocr. Relat. Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 53–73.
- Garske U., Sandstrom M., Johansson S. et al. Lessons on tumour response: imaging during therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAoctreotate a case report on a patient with a large volume of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma // *Theranostics*. 2012. Vol. 2. P. 459–471.
- Strosberg J.R., Fine R.L., Choi J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 268–275.
- Ширяев С.В., Оджарова А.А., Орел Н.Ф. и соавт. Сцинтиграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного нейроэндокринного рака поджелудочной железы // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2008. Т. 53. № 1. С. 53–62.
- Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Том 1. – Томск: STT. 2010.
- Kayani I., Bomanji J.B., Groves A. et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (Dota-DPhe1, Tyr3-octreotate) and  $^{18}\text{F}$ -FDG // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 2447–2455.
- Gabriel M., Decristoforo C., Kessler D. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE 3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med*. 2007. Vol. 48. P. 508–518.
- Poeppel T.D., Binse I., Petersenn S. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC versus  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med*. 2011. Vol. 52. P. 1864–1870.
- Wild D., Mäcke H.R., Waser B. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2005. Vol. 32, P. 724.
- Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE: first-in-humans study // *J. Nucl. Med*. 2012. Vol. 53. P. 1207–1215.
- Meisetschläger G., Poethko T., Stah A. et al. Gluc-Lys( $^{18}\text{F}$ FP)-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with  $^{111}\text{In}$  DTPA-octreotide // *J. Nucl. Med*. 2006. Vol. 47. P. 566–573.
- Ambrosini V., Campana D., Bodei L. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med*. 2010. Vol. 51. P. 669–673.
- Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced

- ErbB positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1301–1307.
34. Idée J.M., Louguet S., Ballet S. et al. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint // *Quant. Imaging Med. Surg.* 2013. Vol. 3. Suppl. 6. P. 292–297.
35. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy // *Bioconjug. Chem.* 2011. Vol. 22. P. 1879–1903.
36. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и соавт. Радионуклидная терапия в лечении злокачественных образований // *Сиб. онкол. журнал.* 2016. Т. 15. № 2. С. 101–106.
37. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и соавт. Радионуклидная терапия злокачественных образований // *Вестник рентгенол. радиол.* 2016. Т. 97. № 5. С. 306–313.
38. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и соавт. Радионуклидная терапия: современное состояние проблемы // *Вопросы онкол.* 2016. Т. 62. № 1. С. 24–30.
39. Denoye D., Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer // *J. Mol. Imaging Dynam.* 2013. Vol. 4. Suppl. 1. P. 1–2.
40. Jandl T., Revskaya E., Jiang Z. et al. Complement dependent cytotoxicity of an antibody to melanin in radioimmunotherapy of metastatic melanoma // *Immunotherapy.* 2013. Vol. 5. P. 357–364.
41. Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy // *Cancer Imaging.* 2010. Vol. 10. P. 83–91.
42. Baum R.P., Kulkarni H.R. Theranostics: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the bad BERKA experience // *Theranostics.* 2012. Vol. 2. P. 437–447.
43. Oh S., Prasad V., Lee D.S. et al. Effect of peptide receptor radionuclide therapy on somatostatin receptor status and glucose metabolism in neuroendocrine tumors: intraindividual comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT // *Internat. J. Molec. Imaging.* Vol. 2011. Article ID 524130.
44. Savelli G., Bertagna F., Franco F. et al. Final results of a phase 2A study for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors with a fixed activity of <sup>90</sup>Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3 octreotide // *Cancer.* 2012. Vol. 118. P. 2915–2924.
45. Valkema R., Pauwels S., Kvols L.K. et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [<sup>90</sup>Y-DOTA, Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Sem. Nucl. Med.* 2006. Vol. 36. P. 147–156.
46. Forrer F., Waldherr C., Maecke H.R. et al. Targeted radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors // *Anticancer Res.* 2006. Vol. 26. P. 703–707.
47. Kwekkeboom D. J., De Herder W.W., Kam B.L. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 13. P. 2124–2130.
48. Kam B.L., Teunissen J.J., Krenning E.P. et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging.* 2012. Vol. 39. Supplement 1. P. 103–112.
49. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., van Eijck C.H. J. et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Sem. Nucl. Med.* 2010. Vol. 40. P. 78–88.
50. Kunikowska J., Królicki L., Hubalewska-Dydejczyk A. et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with <sup>90</sup>Y-DOTATATE and tandem <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging.* 2011. Vol. 38. P. 1788–1797.
51. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и соавт. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии // *Сиб. онкол. журнал.* 2015. Приложение 2. С. 45–47.

## Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors

V.I. Chernov<sup>1,2</sup>, O.D. Bragina<sup>1,2</sup>, R.V. Zelchan<sup>1,2</sup>, A.A. Medvedeva<sup>1,2</sup>, I.G. Sinilkin<sup>1,2</sup>, M.S. Larkina<sup>3</sup>, E.S. Stasyuk<sup>2</sup>, E.A. Nesterov<sup>2</sup>, V.S. Skuridin<sup>2</sup>

1. Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia. E-mail: rungis@mail.ru; 2. National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia; 3. Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

V.I. Chernov – Head of the Department of Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Deputy Director of Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, Dr. Sc. Med., Prof.; O.D. Bragina – Junior Researcher, PhD Med.; R.V. Zelchan – Radiologist, PhD Med.; A.A. Medvedeva – Senior Researcher, PhD Med.; I.G. Sinilkin – Senior researcher, PhD Med.; M.S. Larkina – Associate Prof., PhD Pharm; E.S. Stasyuk – Researcher, PhD Tech.; E.A. Nesterov – Researcher, PhD Tech.; V.S. Skuridin – Head of Lab., Dr. Sc. Tech., Prof.

### Abstract

The article discusses the problems of diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors, which represent a heterogeneous group of oncological diseases with a variety of clinical manifestations and biological features, depending both on the localization, the tumor process and hormonal secretion. Despite the fact that neuroendocrine tumors are quite rare, there is a continuous increase in the incidence.

In this work particular attention is paid to the study of the role of high-affinity somatostatin receptors (sstr), considered as the main targets in the theranostics of this group of oncological pathology. In connection with the inability to use native somatostatin, its non-natural synthetic analogues are now actively used. Unlike native somatostatin, which binds to allsstr (1–5) with high affinity and specificity, somatostatin analogues interact withsstr2,sstr3 andsstr5.

Diagnosis of neuroendocrine tumors is usually made on the basis of clinical symptoms, histological data and immunohistochemical studies with evaluation of hormonal expression. Unfortunately, the use of traditional diagnostic methods does not always fully assess the prevalence of the tumor process, which necessitates the creation of new visualizing agents. The application of nuclear medicine methods, especially the implementation of PET studies, in this case demonstrates high sensitivity and specificity.

The rapid development of personalized medicine makes it possible to use effective molecular targets in the same way for the therapy of oncological diseases. More recently, this principle has been applied to neuroendocrine tumors using <sup>68</sup>Ga-DOTATATE / <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotide pairs, which are successfully used in many nuclear medical centers.

Thus, currently labeled somatostatin analogues are widely used both for radionuclide diagnostics of neuroendocrine tumors, and for radionuclide therapy of these tumors. Multicentre studies with respect to radionuclide therapy of neuroendocrine tumors demonstrated high efficacy and proved the safety of its use. At the same time, only one pharmaceutical for imaging neuroendocrine tumors, <sup>111</sup>In-octreotide, has been registered in the Russian Federation, which necessitates research on the development of new domestic diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals.

**Key words:** neuroendocrine tumors, somatostatin receptors, radiopharmaceuticals, theranostics

## REFERENCES

- Sundin A., Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead // *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 96. P. 261–271.
- Eads J.R., Meropol N.J. A new era for the systemic therapy of neuroendocrine tumors // *Oncologist*. 2012. Vol. 17. P. 326–338.
- Tan E.H., Tan C.H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 2. P. 28–43.
- Oberg K.E., Reubi J.C., Kwekkeboom D.J. et al. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. 742–753.
- Ambrosini V., Campana D., Tomassetti P. et al. PET/CT with <sup>68</sup>Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview // *Eur. J. Radiol*. 2011. Vol. 80. P. 116–119.
- Lindholm D.P., Oberg K. Biomarkers and molecular imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Hormone and Metabol. Res*. 2011. Vol. 43. P. 832–837.
- Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using <sup>64</sup>Cu-DOTATATE: first-in-humans study // *J. Nucl. Med*. 2012. Vol. 53. P. 1207–1215.
- Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E. et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting // *J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 29. P. 934–943.
- Herder W.W., Hofland L.J., Lely A.J. et al. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Endocrine-Related Cancer*. 2003. Vol. 10. P. 451–458.
- Wang L., Tang K., Zhang Q. et al. Somatostatin receptor-based molecular imaging and therapy for neuroendocrine tumors // *BioMed Res. Internat*. 2013. Vol. 2013. 102819.
- Maecke H.R., Reubi J.C. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment // *J. Nucl. Med*. 2011. Vol. 52. P. 841–844.
- Zhang H., Moroz A.M., Serganova I. et al. Imaging expression of the human somatostatin receptor subtype-2 reporter gene with <sup>68</sup>Ga-DOTATOC // *J. Nucl. Med*. 2011. Vol. 52. P. 123–131.
- Kam B.L., Teunissen J.J., Krenning E.P. et al. Lutetiumlabelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2012. Vol. 39. P. 103–112.
- Wong K.K., Waterfield R.T., Marzola M.C. et al. Contemporary nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours // *Clin. Radiol*. 2012. Vol. 67. P. 1035–1050.
- Naswa N., Bal C.S. Divergent role of <sup>68</sup>Ga-labeled Somatostatin analogs in the workup of patients with NETs: AIIMS Experience // *Recent Results in Cancer Res*. 2012. Vol. 194. P. 321–351.
- Srirajaskanthan R., Kayani I., Quigley A.M. et al. The role of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy // *J. Nucl. Med*. 2010. Vol. 51. P. 875–882.
- Poeppel T.D., Binse I., Petersenn S. et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC versus <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med*. 2010. Vol. 52. P. 1864–1870.
- Desai K., Watkins J., Woodward N. et al. Use of molecular imaging to differentiate liver metastasis of colorectal cancer metastasis from neuroendocrine tumor origin // *J. Clin. Gastroenterol*. 2011. Vol. 45. P. 8–11.
- Treglia G., Castaldi P., Rindi G. et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis // *Endocrine*. 2012. Vol. 59. P. 80–87.
- Ezziddin S., Lohmar J., Yong-Hing C.J. et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in <sup>68</sup>Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of <sup>177</sup>Lu octreotate? // *Clin. Nucl. Med*. 2012. Vol. 37. P. 141–147.
- Kwekkeboom D.J., Boen L.K., Martijn E. et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocr. Relat. Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 53–73.
- Garske U., Sandstrom M., Johansson S. et al. Lessons on tumour response: imaging during therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTAoctreotate a case report on a patient with a large volume of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma // *Theranostics*. 2012. Vol. 2. P. 459–471.
- Strosberg J.R., Fine R.L., Choi J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 268–275.
- Shiryayev S.V., Odzharova A.A., Orel N.F. et al. Scintigraphy with <sup>111</sup>In-octreotide in diagnosis of carcinoid tumors of different localization and well-differentiated neuroendocrine pancreatic cancer // *Meditinskaja Radiologija i Radiacionnaja Bezopasnost*. 2008. Vol. 53. № 1. P. 53–62. (In Russian).
- Lishmanov Yu. B., Chernov V.I. National guide on radionuclide diagnostics. 2010. Vol. 1 Tomsk. STT. (In Russian).
- Kayani I., Bomanji J.B., Groves A. et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using <sup>68</sup>Ga-DOTATATE (Dota-DPhe1, Tyr3-octreotate) and <sup>18</sup>F-FDG // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 2447–2455.
- Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATE 3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med*. 2007. Vol. 48. P. 508–518.
- Poeppel T.D., Binse I., Petersenn S. et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC versus <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med*. 2011. Vol. 52. P. 1864–1870.
- Wild D., Mäcke H.R., Waser B. et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2005. Vol. 32, P. 724.
- Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using <sup>64</sup>Cu-DOTATATE: first-in-humans study // *J. Nucl. Med*. 2012. Vol. 53. P. 1207–1215.
- Meisetschläger G., Poethko T., Stah A. et al. Gluc-Lys([<sup>18</sup>F]FP)-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with [<sup>111</sup>In] DTPA-octreotide // *J. Nucl. Med*. 2006. Vol. 47. P. 566–573.
- Ambrosini V., Campana D., Bodei L. et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med*. 2010. Vol. 51. P. 669–673.
- Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB positive breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28. P. 1301–1307.
- Idée J.M., Louguet S., Ballet S. et al. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint // *Quant. Imaging Med. Surg*. 2013. Vol. 3. Suppl. 6. P. 292–297.
- Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy // *Bioconjug. Chem*. 2011. Vol. 22. P. 1879–1903.
- Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G. et al. Radioimmunotherapy in the treatment of malignancies // *Siber. J. Oncol*. 2016. Vol. 15 (2). P. 101–106. (In Russian).
- Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G. et al. Radionuclide teranostic of malignancies // *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2016. Vol. 97 (5). P. 306–313. (In Russian).
- Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., et al. Radioimmunotherapy: current state of the problem // *Voprosi Oncologii*. 2016. Vol. 62 (1). P. 24–30. (In Russian).
- Denoye D., Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer // *J. Mol. Imaging Dynam*. 2013. Vol. 4. Suppl. 1. P. 1–2.
- Jandl T., Revskaya E., Jiang Z. et al. Complement dependent cytotoxicity of an antibody to melanin in radioimmunotherapy of metastatic melanoma // *Immunotherapy*. 2013. Vol. 5. P. 357–364.
- Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy // *Cancer Imaging*. 2010. Vol.10. P. 83–91.

42. Baum R.P., Kulkarni H.R. Theranostics: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the bad BERKA experience // *Theranostics*. 2012. Vol. 2. P. 437–447.
43. Oh S., Prasad V., Lee D.S. et al. Effect of peptide receptor radionuclide therapy on somatostatin receptor status and glucose metabolism in neuroendocrine tumors: intraindividual comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT // *Internat. J. Molec. Imaging*. Vol. 2011. Article ID 524130.
44. Savelli G., Bertagna F., Franco F. et al. Final results of a phase 2A study for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors with a fixed activity of  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-D-Phe1-Tyr3 octreotide // *Cancer*. 2012. Vol. 118. P. 2915–2924.
45. Valkema R., Pauwels S., Kvols L.K. et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [ $^{90}\text{Y}$ -DOTA, Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Sem. Nucl. Med.* 2006. Vol. 36. P. 147–156.
46. Forrer F., Waldherr C., Maecke H.R. et al. Targeted radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors // *Anticancer Res.* 2006. Vol. 26. P. 703–707.
47. Kwekkeboom D. J., De Herder W.W., Kam B.L. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 13. P. 2124–2130.
48. Kam B.L., Teunissen J.J., Krenning E.P. et al. Lutetiumlabelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2012. Vol. 39. Supplement 1. P. 103–112.
49. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., van Eijck C.H. J. et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Sem. Nucl. Med.* 2010. Vol. 40, P. 78–88.
50. Kunikowska J., Królicki L., Hubalewska-Dydejczyk A. et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE and tandem  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: which is a better therapy option? // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2011. Vol. 38. P. 1788–1797.
51. Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G. et al. Experience of the development of innovative radiopharmaceuticals in Tomsk Research Institute of Oncology // *Siber. J. Oncol.* 2015. Vol.2. P. 45–47. (In Russian).