

Радионуклидная диагностика и радионуклидная терапия нейроэндокринных опухолей

С.В. Ширяев

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Радионуклидная диагностика нейроэндокринных опухолей

- Специфическая метаболическая визуализация (^{123}I - MIBG, ^{18}F -FDA)
- Рецепторная визуализация (^{111}In - октреотид, ^{68}Ga -DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE)
- Неспецифическая метаболическая визуализация (^{18}F -FDG, ^{18}F -DOPA)

Радионуклидная диагностика нейроэндокринных опухолей

- Специфическая метаболическая визуализация (^{123}I - MIBG)
- Рецепторная визуализация (^{111}In - октреотид, ^{68}Ga - DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE)
- Неспецифическая метаболическая визуализация (^{18}F -FDG)

Нейроэндокринные опухоли

- **Высокодифференцированные НЭО опухоли (карциноиды)**
 - передняя кишка: легкие, тимус, желудок, 12-ти перстная кишка;
 - средняя кишка: тонкая кишка, аппендикс, слепая и восходящая ободочная кишка;
 - задняя кишка: поперечная и нисходящая ободочная, сигмовидная и прямая кишка.
- **Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы**
 - функционально активные опухоли из островкового аппарата поджелудочной железы (инсулинома, гастринома, ВИПома, глюкагонома, соматостиннома и др.);
 - нефункционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.
- **Симпатоадреналовые (хромаффинноклеточные) опухоли**
 - параганглиомы;
 - надпочечниковая параганглиома (феохромоцитома);
 - нейробластома.
- **Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ)**
- **Опухоли гипофиза**
- **Мелкоклеточный рак легкого**
- **Нейроэндокринные опухоли при множественных нейроэндокринных неоплазиях**
(MEN 1, MEN 2A, MEN 2B, семейный МРЩЖ, синдромы von Hippel Lindau, von Recklinghausen и др.)

Сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (MIBG)



Механизм включения

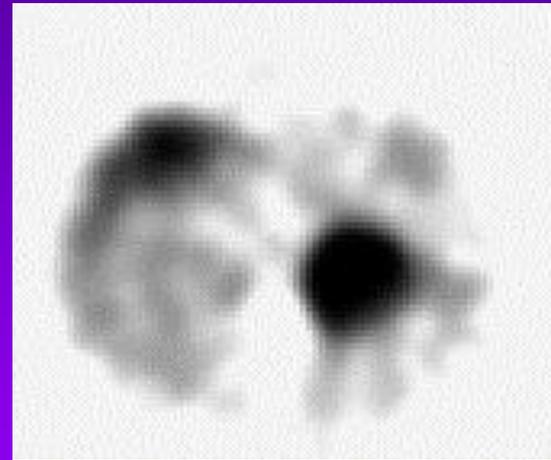
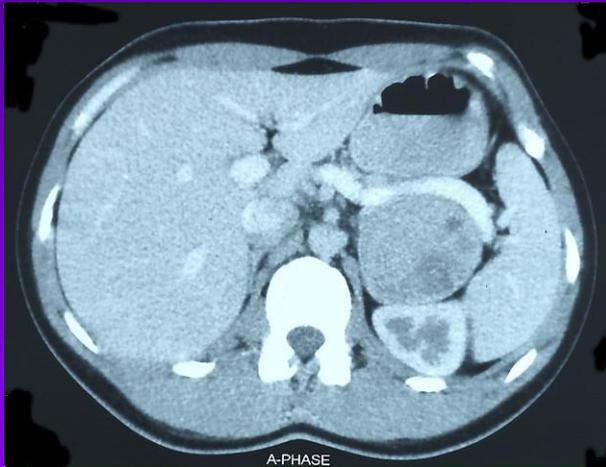
- Как аналог норадреналина (норэпинефрина) включается в адренергические ткани и опухоли происходящие из них



Показания

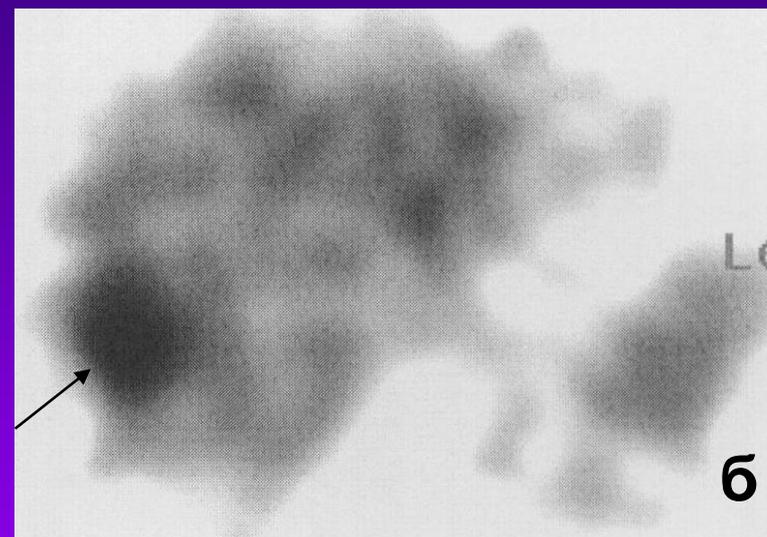
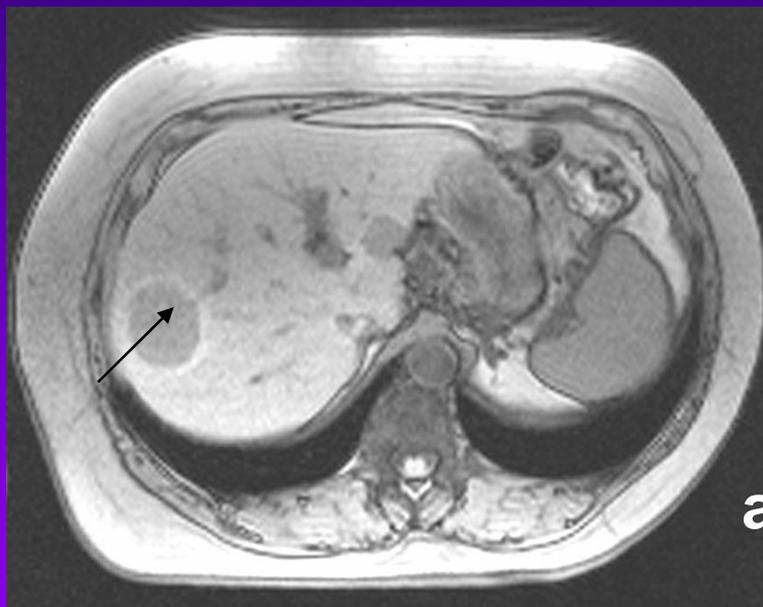
- Диагностика нейроblastомы, феохромоцитомы, параганглиомы, карциноидов бронха и тонкой кишки
- Планирование лечения нейроblastомы, феохромоцитомы и параганглиомы с ^{131}I -MIBG

ОФЭКТ живота с ^{123}I -MIBG



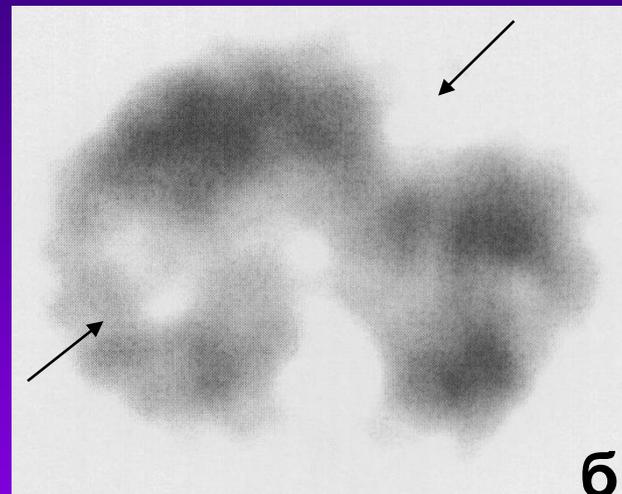
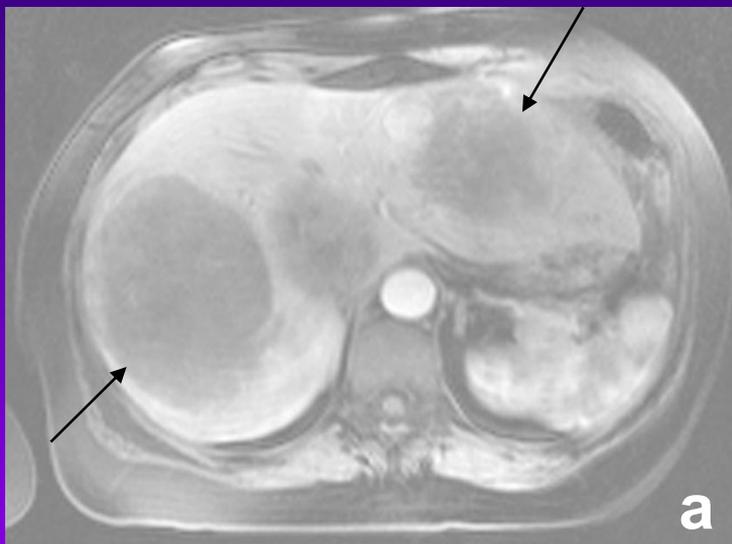
Визуализация феохромоцитомы левого надпочечника

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{123}I -метайодбензилгуанидином в диагностике метастазов карциноидных опухолей в печень



**Аксиальные срезы МРТ (а) и ОФЭКТ с ^{123}I -МИБГ (б).
Повышенное накопление РФП соответственно
метастазу карциноида тонкой кишки
в правую долю печени (стрелка).**

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{123}I -метайодбензилгуанидином в диагностике метастазов карциноидных опухолей в печень



Аксиальные срезы МРТ (а) и ОФЭКТ с ^{123}I -МИБГ (б).
Отсутствие накопления РФП соответственно метастазам карциноида поджелудочной железы в правую и левую доли печени (стрелки).

Сцинтиграфия с ^{123}I -MIBG

Эффективность метода при диагностике нейроэндокринных опухолей (НЭО)

Эффективность НЭО	Чувствительность (%)	Специфичность(%)
Нейробластома	97	99
Феохромоцитома	95	100
Параганглиома	87	98
НЭО	65	95

^{123}I -MIBG менее эффективен при экстраадреналовых злокачественных параганглиомах.

Радионуклидная диагностика нейроэндокринных опухолей

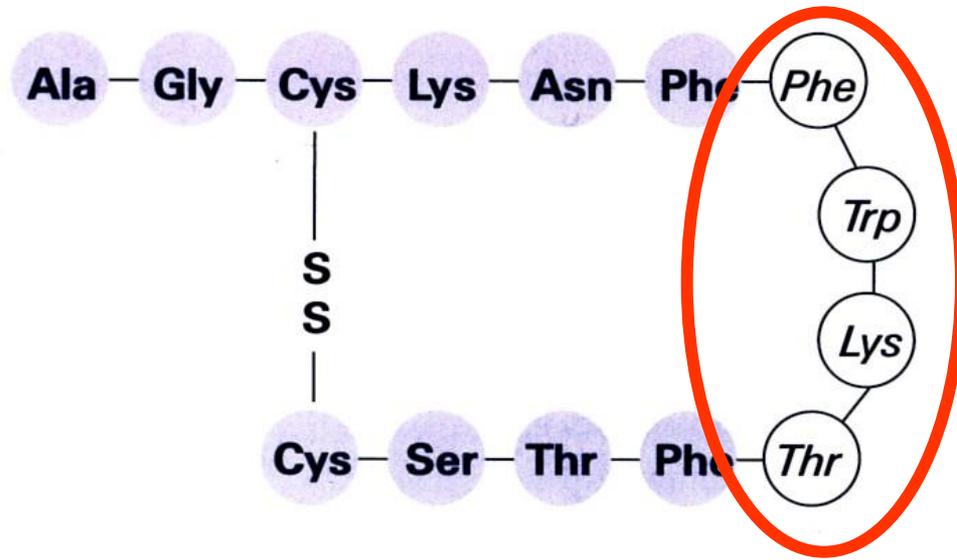
- Специфическая метаболическая визуализация (^{123}I - MIBG)
- Рецепторная визуализация (^{111}In - октреотид, ^{68}Ga - DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE)
- Неспецифическая метаболическая визуализация (^{18}F -FDG)

Нейроэндокринные опухоли

Нейроэндокринные опухоли на своей поверхности содержат рецепторы ряда специфических пептидов

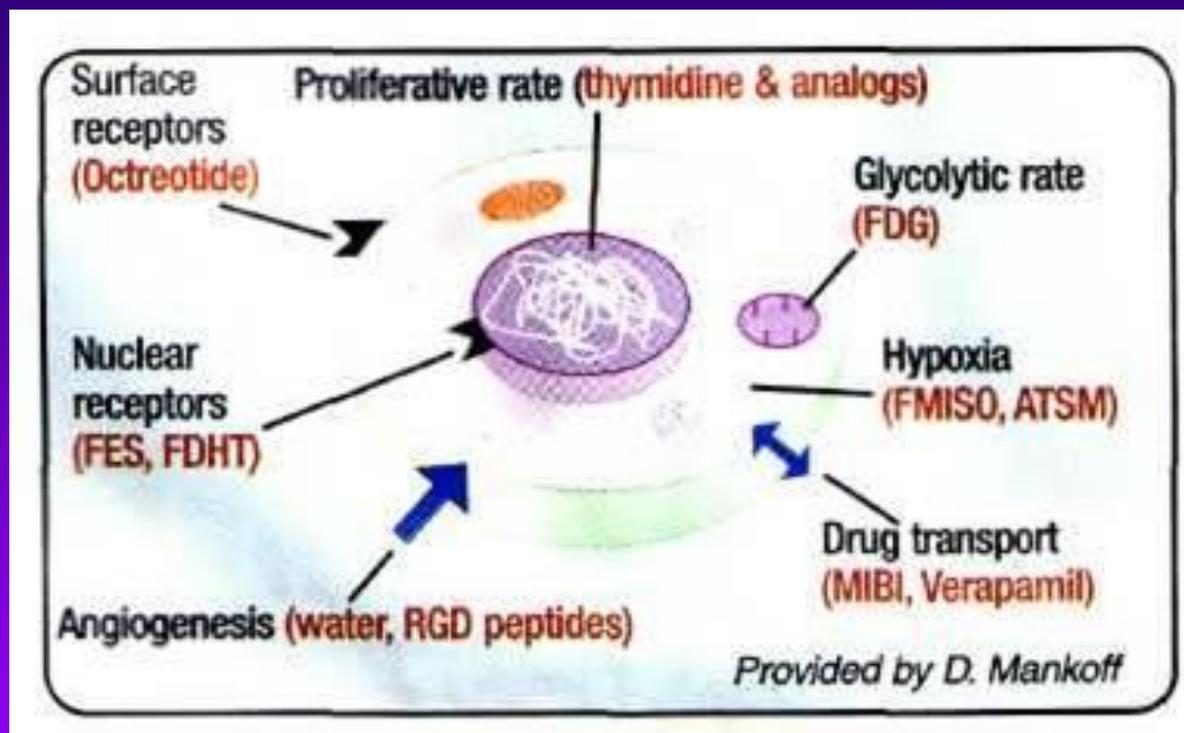
1. Соматостатин
2. Вазоактивный интестинальный пептид (VIP)
3. Холецистокинин (ССК)-гастрин
4. Гастрин-релизинговый пептид (GRP)
5. Глюкогоноподобный пептид (GLP-1)
6. Глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP)

Human Somatostatin



Соматостатин – нейропептид, молекула которого состоит из 14 аминокислот. Соматостатин подавляет высвобождение гормона роста, инсулина, глюкагона, гастринина, серотонина и кальцитонина. Соматостатин также обладает антипролиферативной активностью и подавляет ангиогенез опухолей. Строго определенная последовательность аминокислот в структуре соматостатина и его аналогов обеспечивает специфическое связывание с рецепторами соматостатина, расположенными на поверхности клеток.

Молекулярная ядерная медицина



Свою биологическую активность октреотид реализует через рецепторы соматостатина, которых особенно много на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей. В настоящее время выделяют по крайней мере 5 подтипов рецепторов соматостатина.

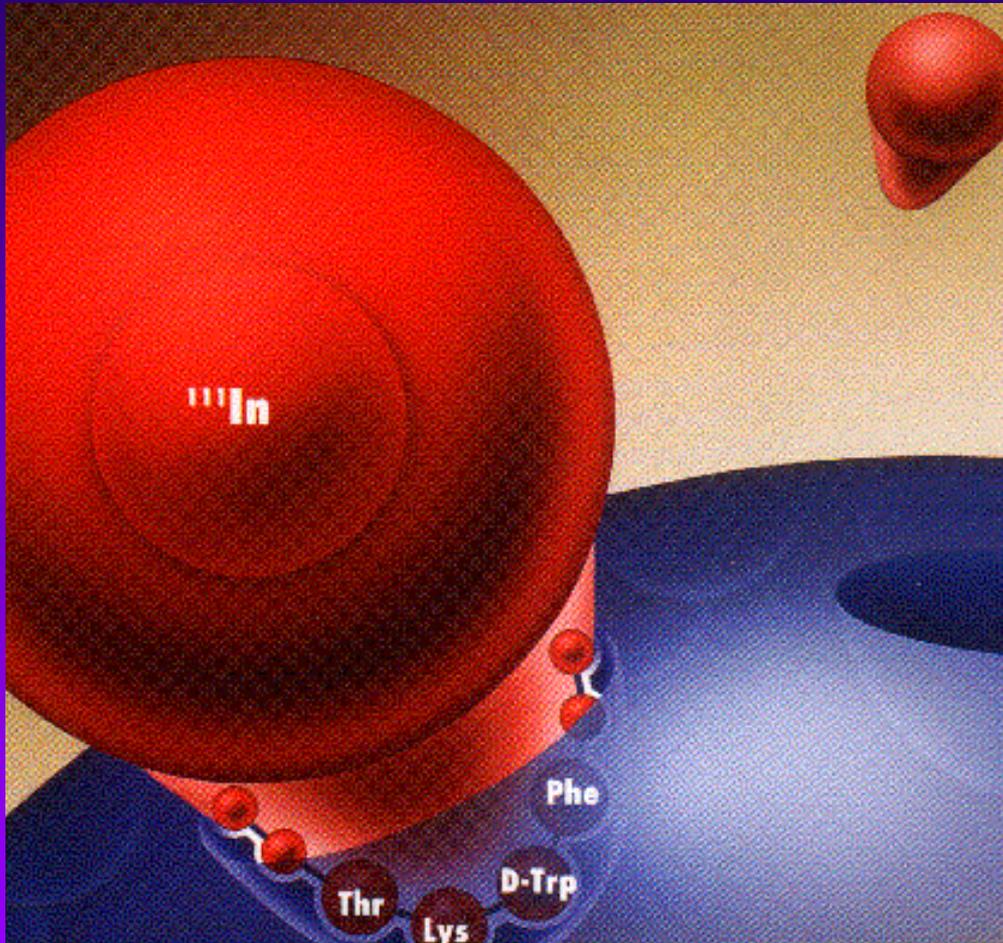
Соматостатин

Диагностические РФП: ^{111}In -пентетреотид (OctreoScan®)
 ^{111}In -октеотид (Фармсинтез)
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - депреотид (NeoSpect)
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - HYNIC-ТОС ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd)

Показания к применению:

- высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли
- нейроэндокринные опухоли из клеток островкового аппарата поджелудочной железы (гастринома, глюкагонома, инсулинома и др.)

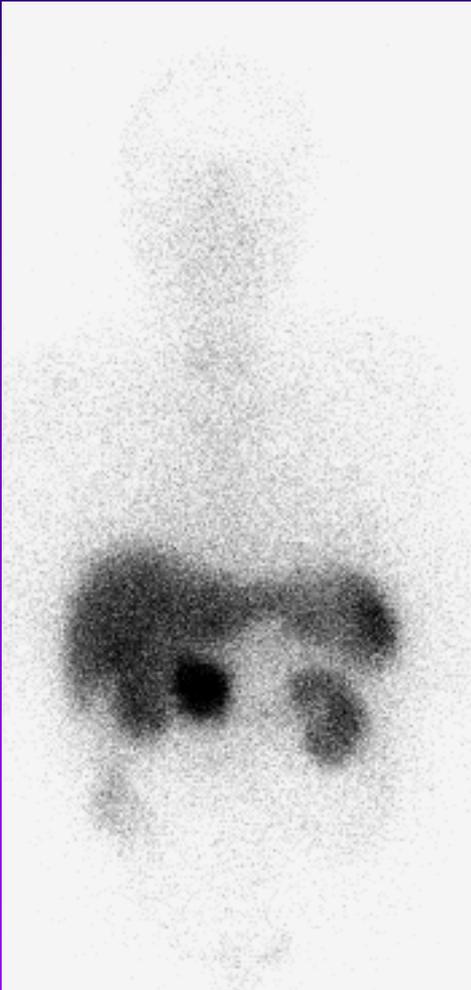
^{111}In -октреотид



ЗАО «Фарм-Синтез»

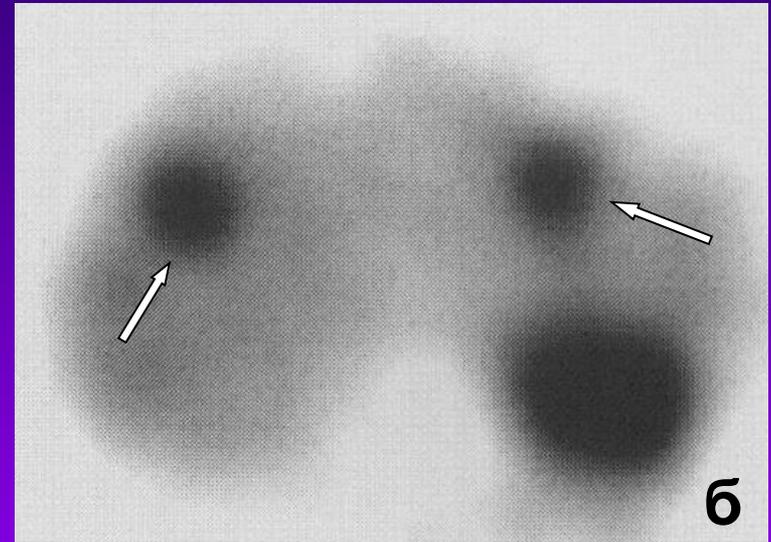
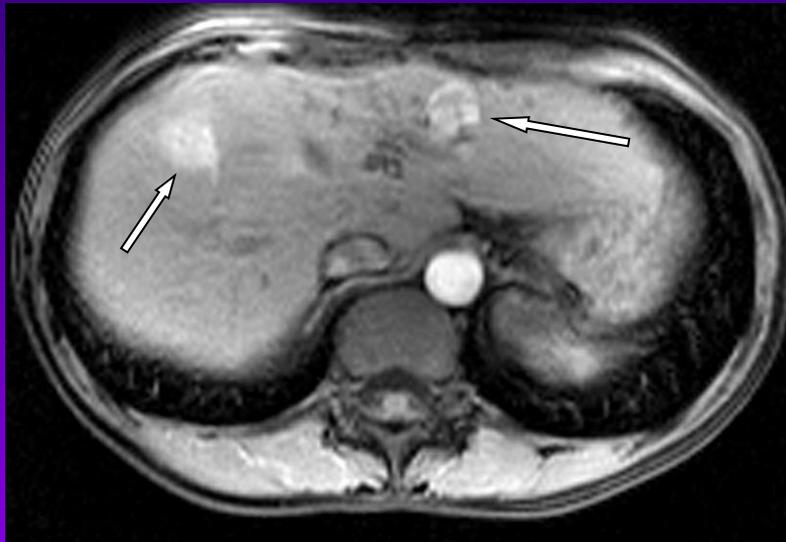
- небольшой синтетический пептид, состоящий из 8 аминокислот
- имеет сродство с рецепторами соматастатина 2 и 5 подтипов

Сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом



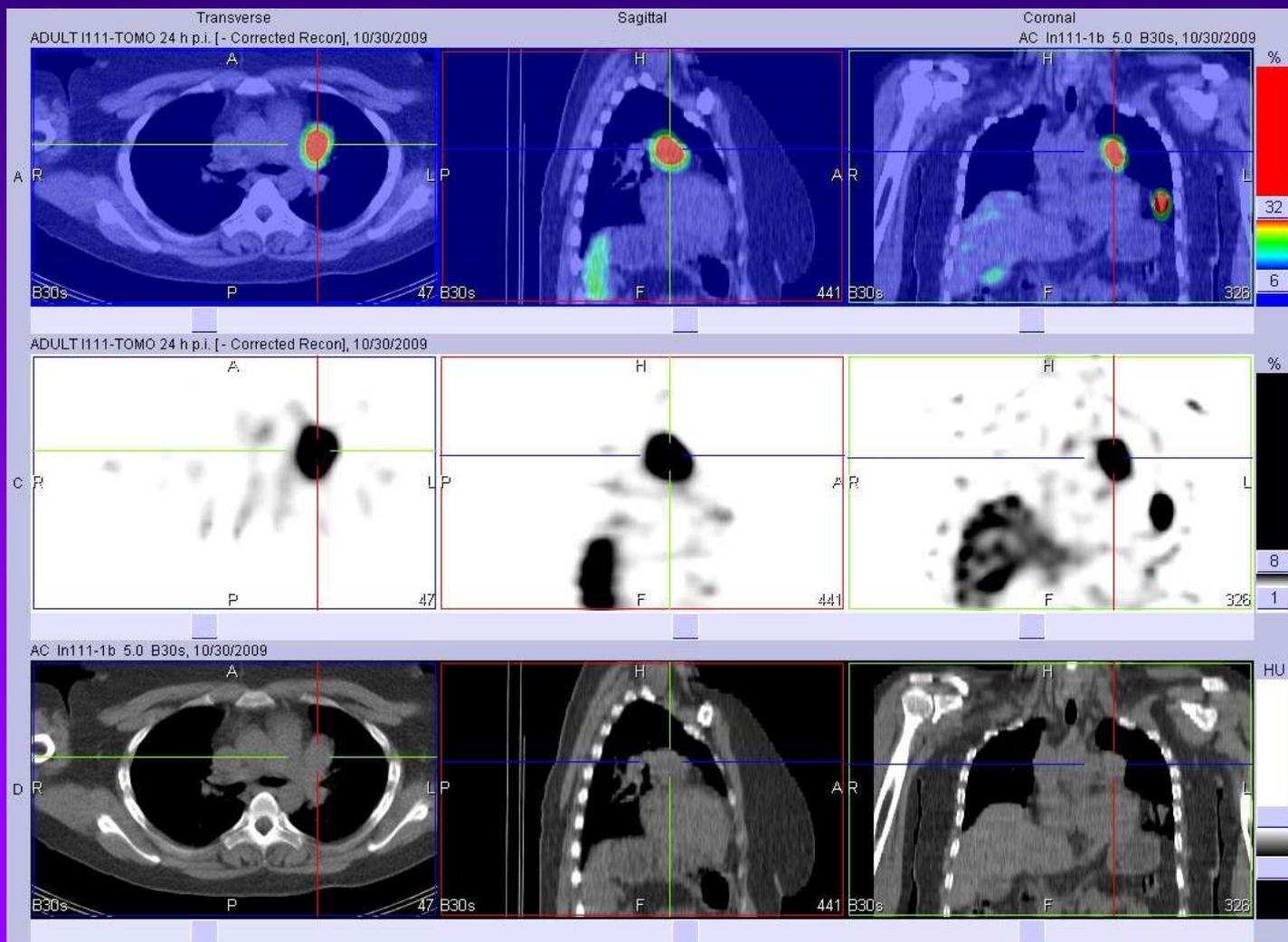
Визуализация высокодифференцированной
нейроэндокринной опухоли
головки поджелудочной железы

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{111}In -октреотидом в диагностике метастазов карциноидных опухолей в печень



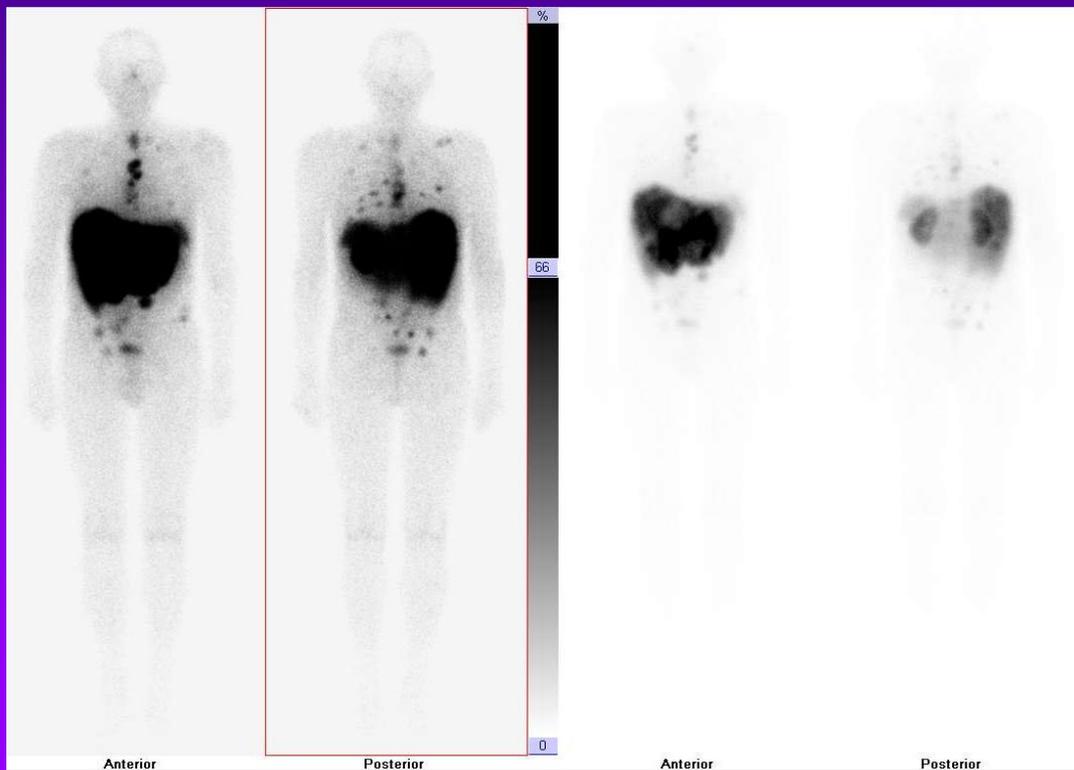
Аксиальные срезы МРТ (а) и ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом (б). Отмечаются два очага гиперфиксации РФП соответственно *метастазам НЭО поджелудочной железы* в правую и левую доли печени (стрелки).

^{111}In -октреотид ОФЭКТ – КТ (карциноид левого легкого с метастазами в л/у корня)



Сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом

Оценка рецепторного статуса опухолевых очагов

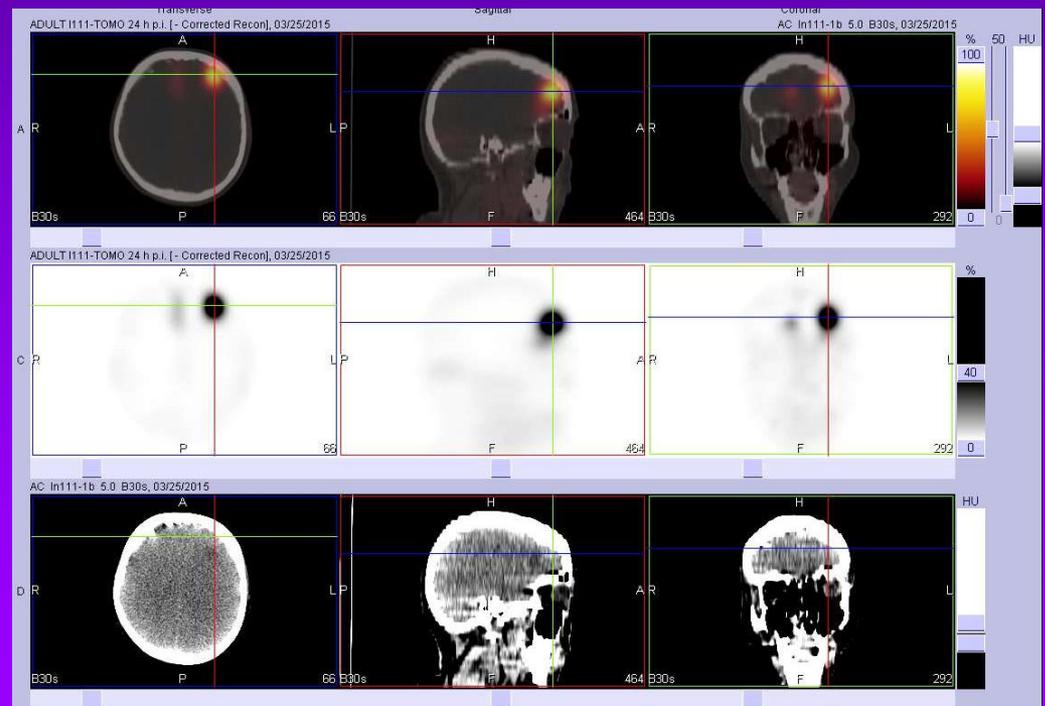
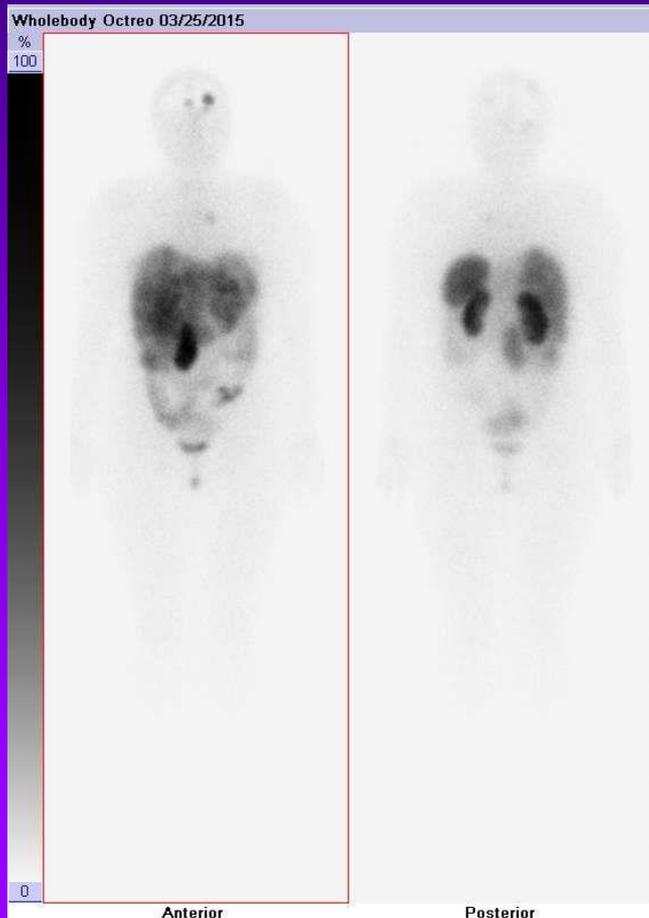


Визуализация метастатического поражения печени, костей и костного мозга у больного соматостатин рецептор-положительной НЭО из НПО

ОФЭКТ-КТ с ^{111}In -октреотидом

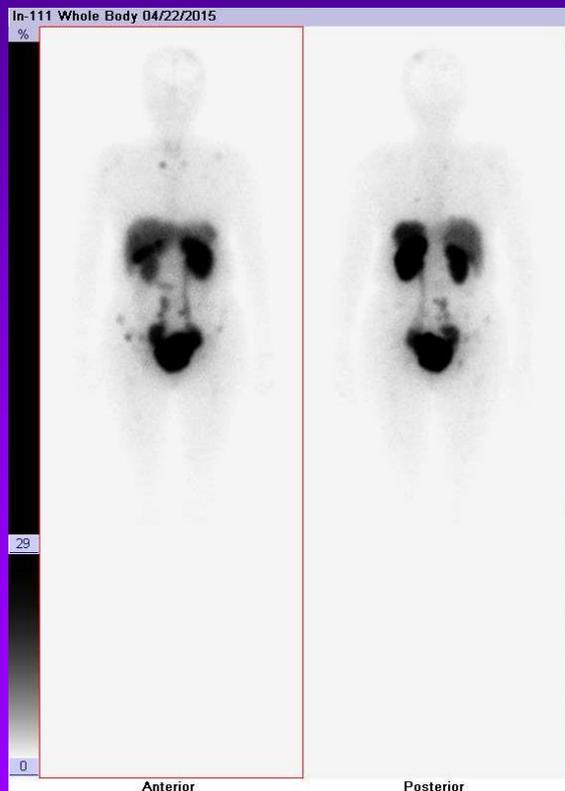
Оценка распространенности опухолевого процесса

Метастатическое поражение головного мозга у больной с диссеминированной НЭО (G2) из НПО

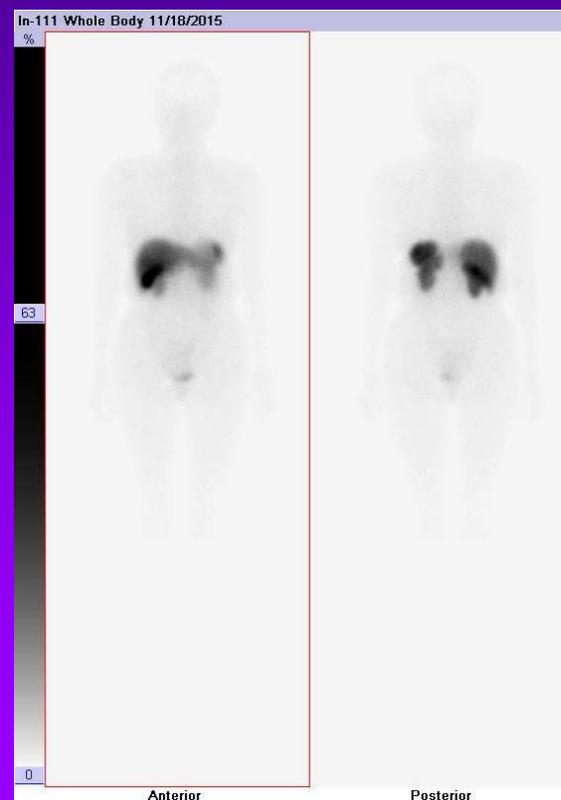


Сканирование с ^{111}In -октреотидом

Оценка эффективности лечения
диссеминированной мелкоклеточной (G3) НЭО
тела матки



До лечения



После лечения

Эффективность
ОФЭ исследований с ^{111}In -октреотидом
при диагностике
высокодифференцированных
нейроэндокринных опухолей

- **Чувствительность** **73%**
- **Специфичность** **97%**
- **Точность** **79%**

ПЭТ визуализация рецепторов соматостатина

- **PET-лиганды:**

- **DOTA-Tyr3-октреотид (DOTA-TOC)**
- **DOTA-Tyr3-октреотад (DOTA-TATE)**
- **DOTA-1-Nal3-октреотид (DOTA-NOC)**

R-аффинитет:

(ssr2↑, ssr3↓, ssr5↑↑)

(ssr2↑↑, ssr5↓)

(ssr2↑↑, ssr3↑, ssr5↑)

- **PET радионуклиды**

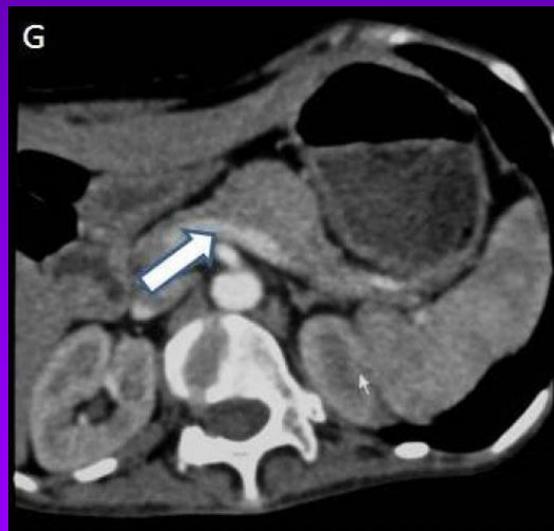
- **Ga-68, Cu-64**

CASE REPORT

Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma syndrome diagnosed by ^{68}Ga -DOTANOC PET-CT

Manas K SAHOO,¹ Somesh GUPTA,² Ishita SINGH,² Shivani PAHWA,³ Prashant DURGAPAL⁴ and Chandra Sekhar BAL¹

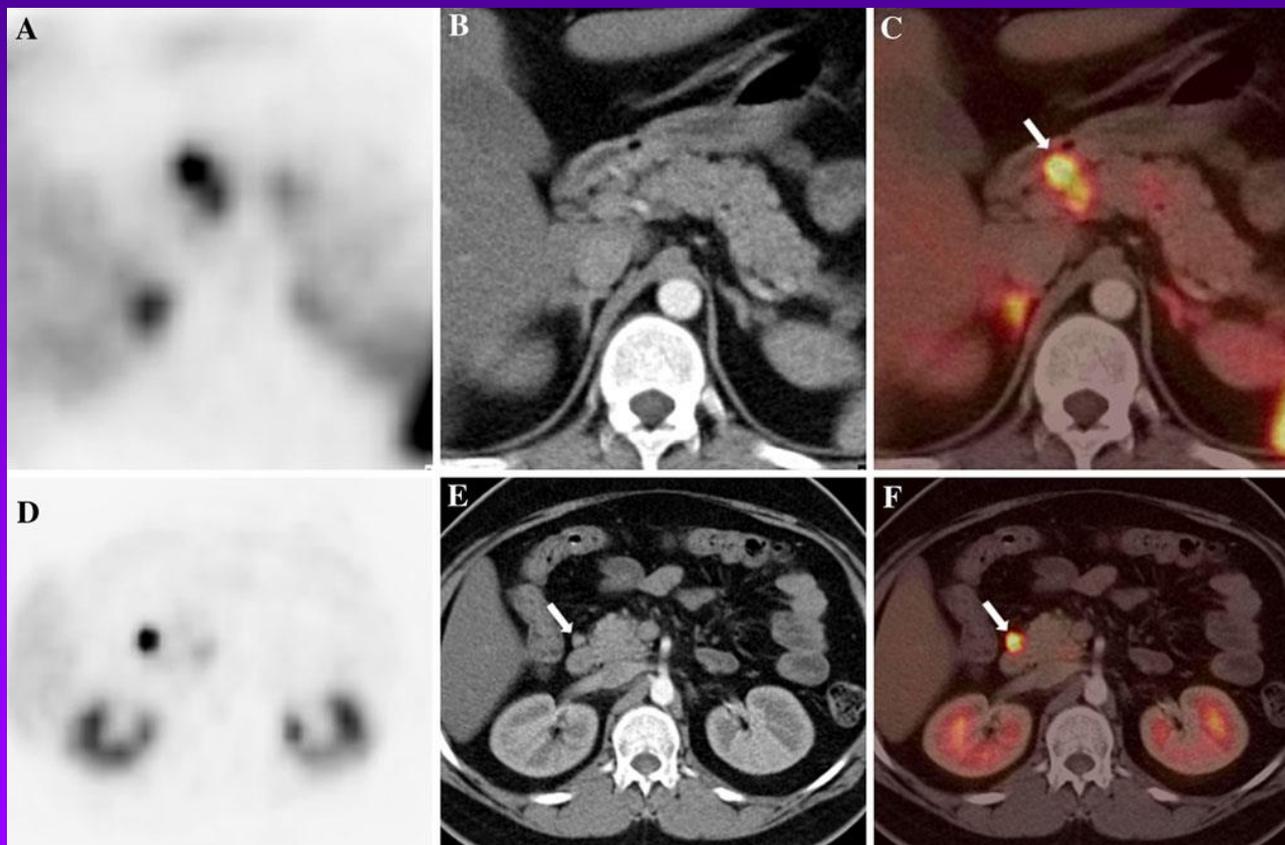
Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Dermatology and Venereology, ³Radiodiagnosis and ⁴Pathology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India



Diagnostic performance of somatostatin receptor PET/CT using ^{68}Ga -DOTANOC in gastrinoma patients with negative or equivocal CT findings

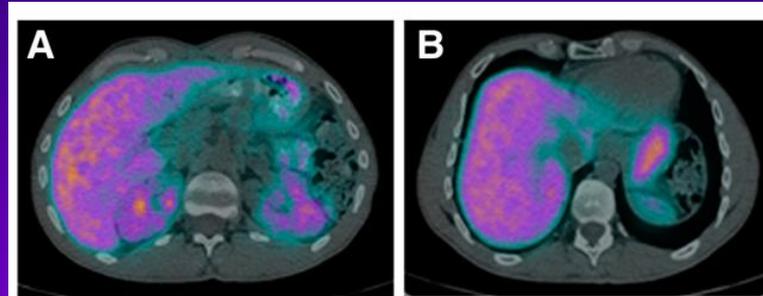
Niraj Naswa, Punit Sharma, Ramya Soundararajan, Sellam Karunanithi, Aftab Hasan Nazar, Rakesh Kumar, Arun Malhotra, Chandrasekhar Bal

Department of Nuclear Medicine, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi 110029, India



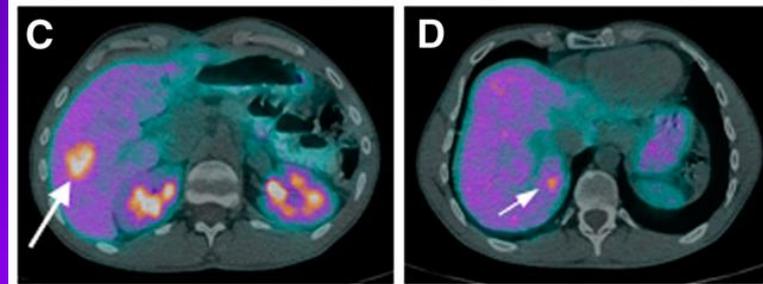
ПЭТ визуализация рецепторов соматостатина

^{68}Ga DOTA-TATE

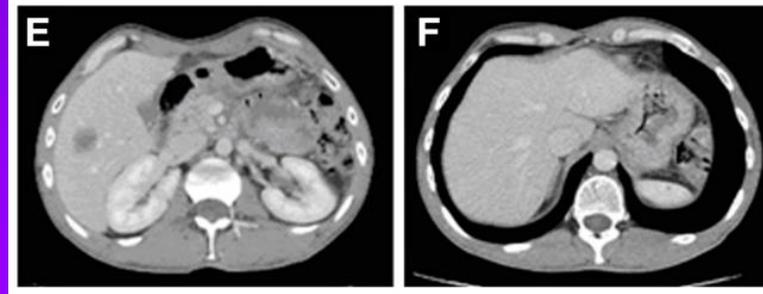


ssr2↑↑, ssr5↓

^{68}Ga DOTA-NOC



ssr2↑↑, ssr3↑, ssr5↑



Глюкогоноподобный пептид 1

Рецепторы глюкагоноподобного пептида 1 (GLP 1) гиперэкспрессированы при доброкачественной инсулиноме. Меченные аналоги GLP 1 изучаются как селективные агенты для визуализации этой нейроэндокринной опухоли:

^{111}In -DTPA-exendin-4

^{111}In -DOTA-exendin-4

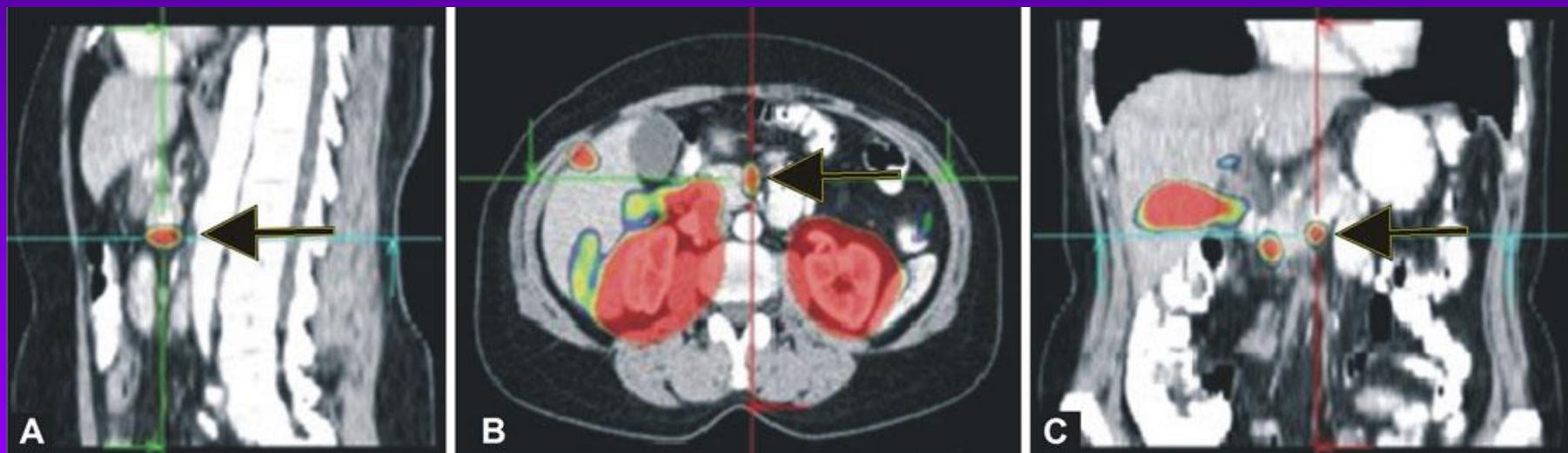
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-exendin-4

^{68}Ga -DOTA-exendin-4

Визуализация рецепторов GLP-1

ОФЭКТ-КТ [Lys40(Ahx-HYNIC-99mTc/EDDA)NH2]-exendin-4

Инсулинома поджелудочной железы



Радионуклидная диагностика нейроэндокринных опухолей

- Специфическая метаболическая визуализация (^{123}I - MIBG)
- Рецепторная визуализация (^{111}In - октреотид, ^{68}Ga - DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE)
- Неспецифическая метаболическая визуализация (^{18}F -FDG)

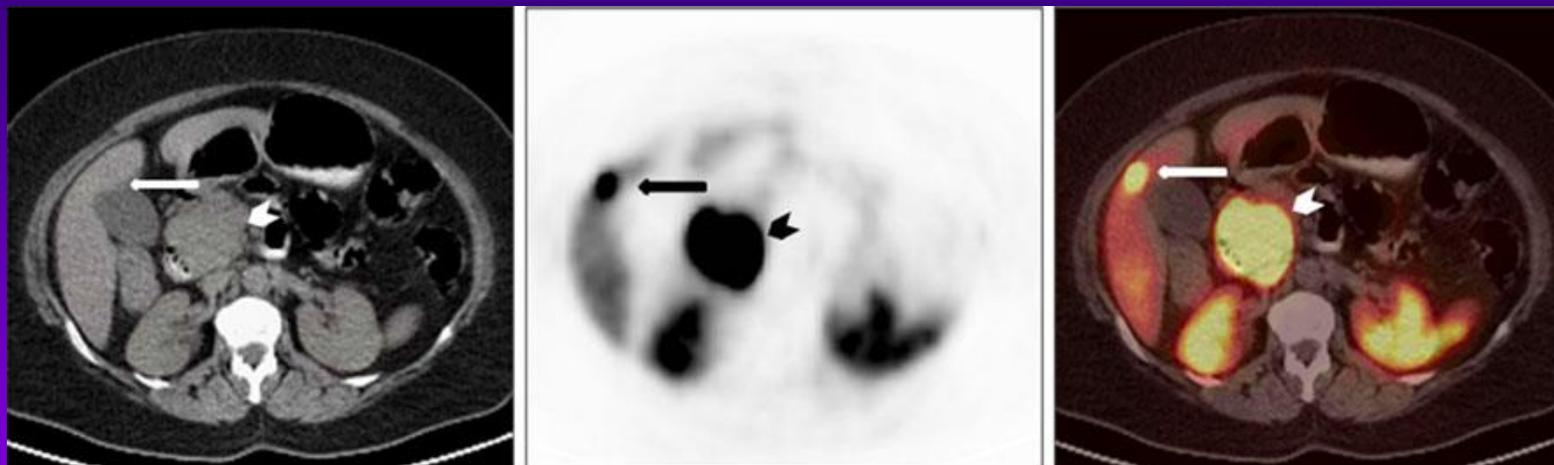
Нейроэндокринные опухоли

Позитронная эмиссионная томография

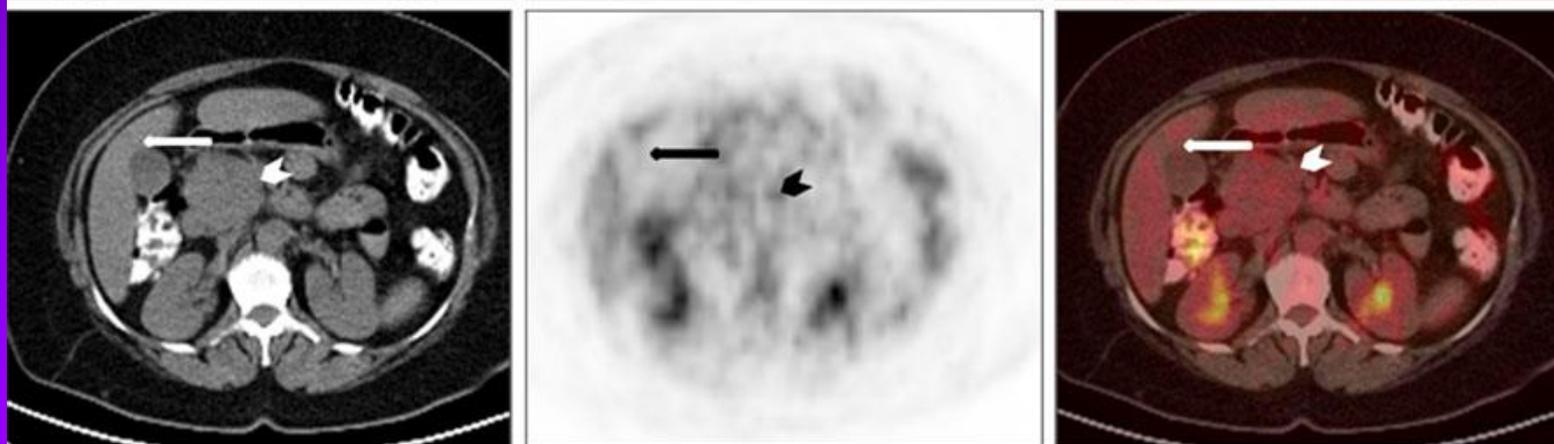
- ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ) успешно используется для диагностики нейробластомы, феохромоцитомы, злокачественной параганглиомы, низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей, однако неэффективна при высокодифференцированных карциноидах.

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль

^{68}Ga -
DOTATOC



^{18}F -FDG



Нейроэндокринные опухоли

(VI редакция TNM классификации)

Степень злокачественности опухоли (G)	G 1 (высоко дифференцированная опухоль)	G 2 (умеренно дифференцированная опухоль)	G 3 (низкодифференцированная опухоль)
Индекс пролиферации (Ki-67)	$\leq 2\%$,	2-20%	$> 20\%$.

Радиомеченные МИБГ и предшественники гормонов

Радиомеченные аналоги пептидов

Радиомеченная глюкоза и аминокислоты

 - Специфическая метаболическая визуализация

 - Рецепторная визуализация

 - Неспецифическая метаболическая визуализация

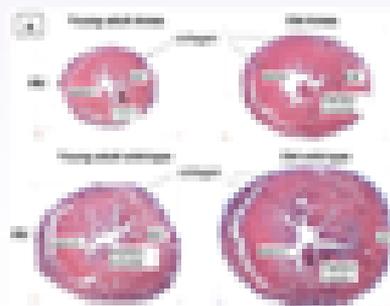
Радионуклидная терапия НЭО

Терапевтические радионуклиды

- β - излучатели (^{131}I , ^{32}P , ^{89}Sr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{90}Y , ^{177}Lu)
- α - излучатели (^{223}Ra , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{225}Ac)
- Излучатели электронов Оже (^{111}In , ^{125}I)

Theranostics

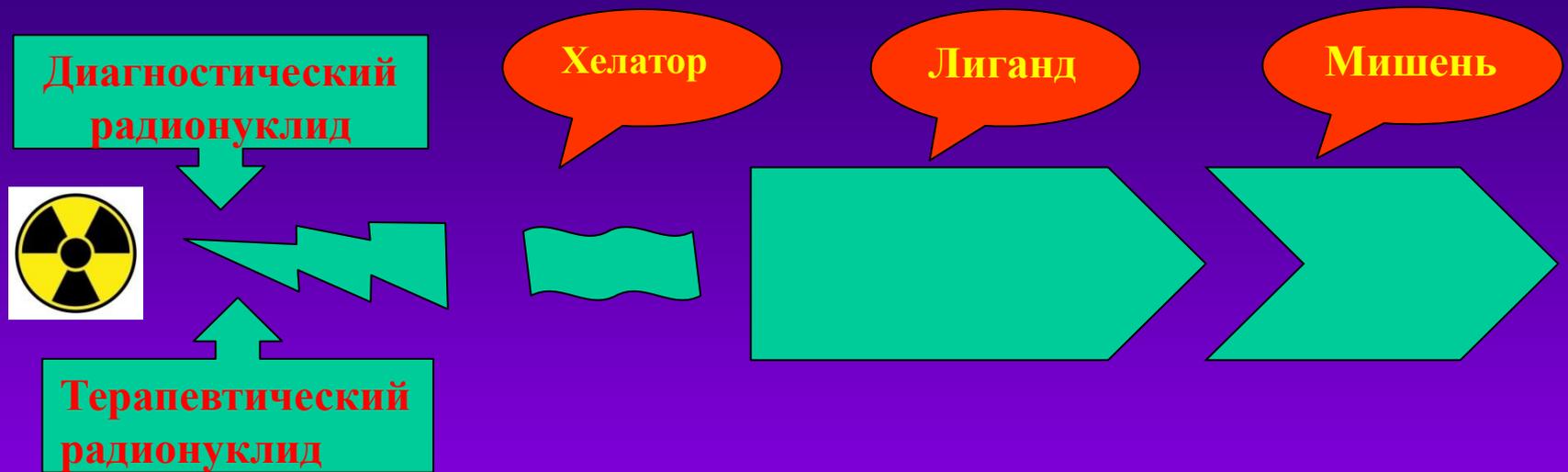
Publication of leading research papers



Радионуклидная терапия неразрывно связана с радионуклидной диагностикой. В современной терминологии эти технологии объединены в одно понятие: «Тераностика» (терапия+диагностика).

В ядерной медицине такие тандемы уже давно используются для индивидуализации и планирования радионуклидной терапии с помощью радионуклидных диагностических исследований.

Радионуклидная тераностика



В радионуклидной тераностике применяется один и тот же туморотропный агент, который сначала метится диагностическим радионуклидом для оценки эффективности его включения в опухолевую ткань (диагностический этап), а затем его метят терапевтическим радионуклидом и получают радиофармпрепарат для радионуклидной терапии.

Радионуклидная терапия НЭО

Метаболическая радионуклидная терапия

- ^{131}I -MIBG

Пептидная рецепторная радионуклидная терапия

- ^{90}Y -DOTA-TOC
- ^{177}Lu -DOTA-TATE

Радионуклидная терапия НЭО

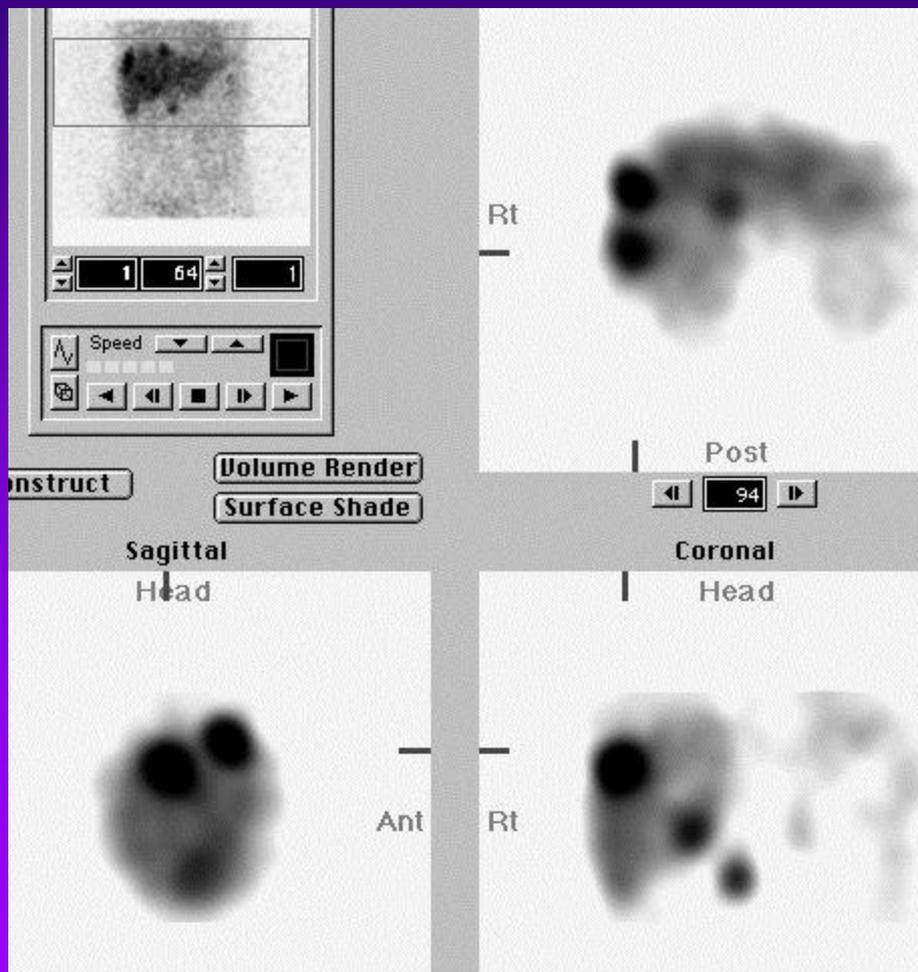
Метаболическая радионуклидная терапия

- ^{131}I -MIBG

Пептидная рецепторная радионуклидная терапия

- ^{90}Y -DOTA-TOC
- ^{177}Lu -DOTA-TATE

ОФЭКТ печени с ^{123}I -MIBG

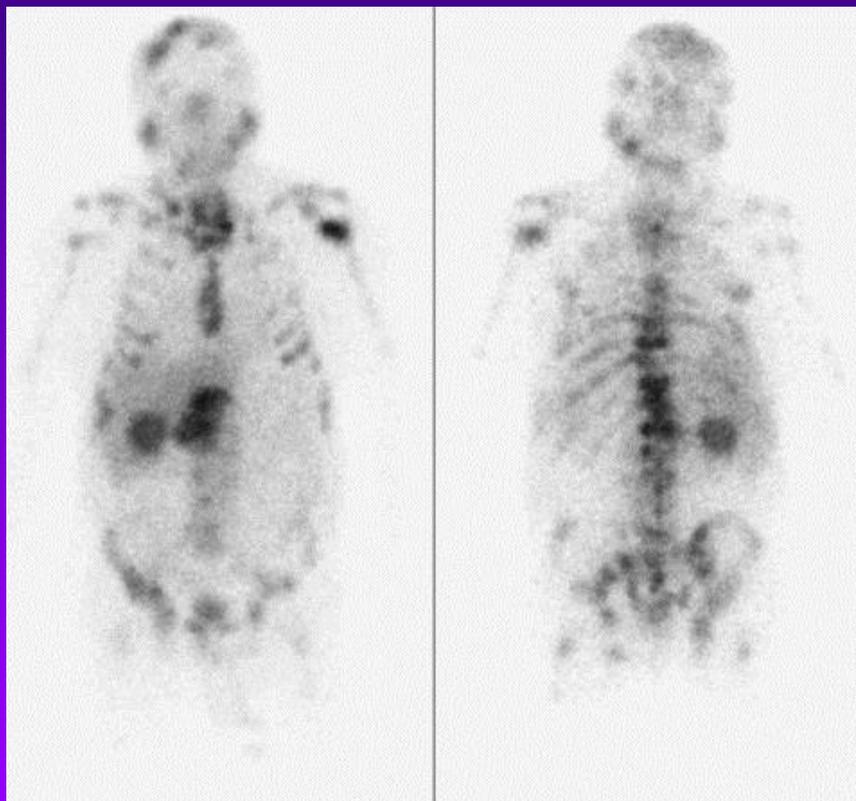


Множественные метастазы
феохромцитомы в печень и
забрюшинные лимфоузлы.



Радионуклидная терапия
с ^{131}I -MIBG

Сцинтиграфия с ^{123}I -MIBG



Злокачественная
параганглиома
с множественным поражением
костей, надключичных
лимфоузлов, печени и
лимфоузлов
ворот печени



Радионуклидная терапия
с ^{131}I -MIBG

Радионуклидная терапия НЭО

Метаболическая радионуклидная терапия

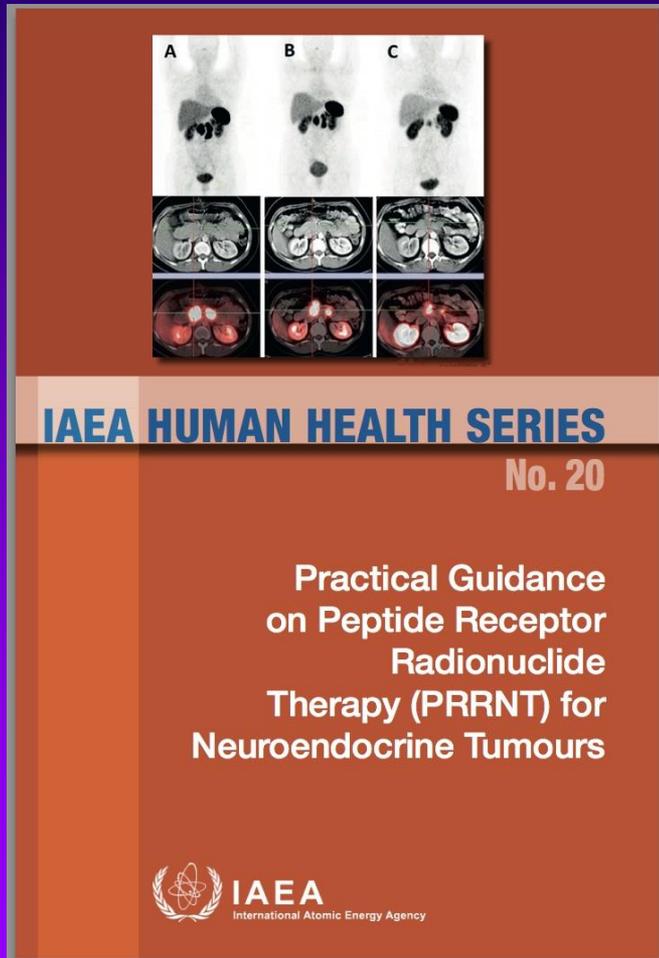
- ^{131}I -MIBG

Пептидная рецепторная радионуклидная терапия

- ^{90}Y -DOTA-TOC
- ^{177}Lu -DOTA-TATE

Пептидная рецепторная радионуклидная терапия

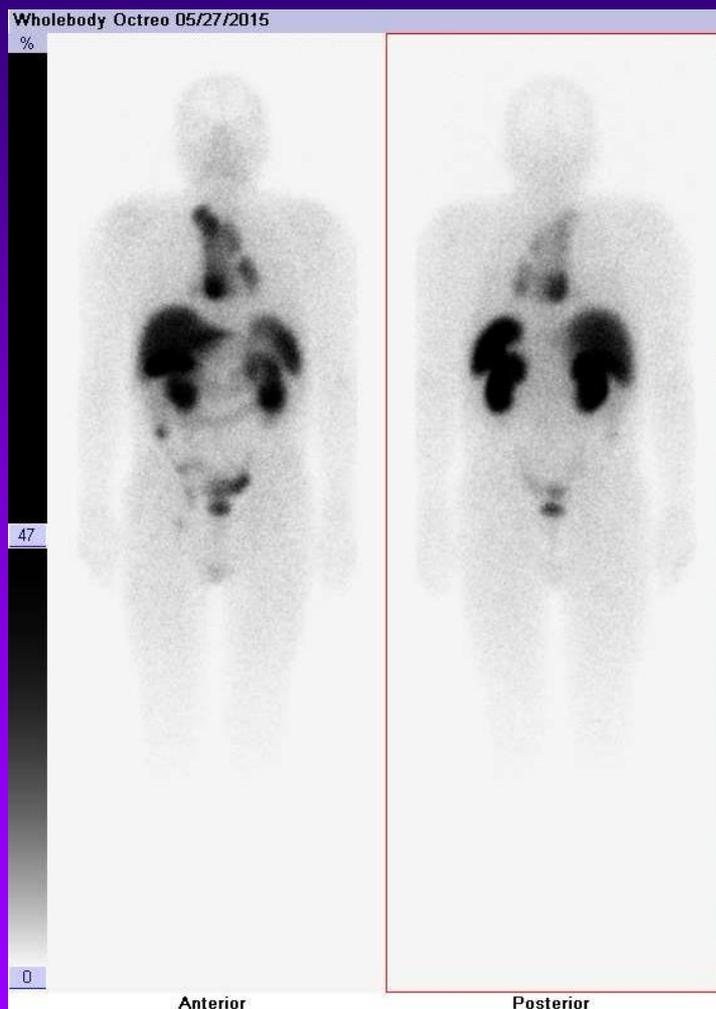
Методические рекомендации МАГАТЭ



Пептидная рецепторная радионуклидная терапия

Основной точкой приложения PRRT является лечение неоперабельных и метастатических высокодифференцированных (G1 и G2) НЭО, обладающих гиперэкспрессией рецепторов соматостатина (преимущественно 2 и 5 подтипов). PRRT в отдельных ситуациях может применяться в неоадьювантном режиме для достижения операбельности опухолевых очагов.

Пептидная рецепторная радионуклидная терапия



Больной К., 53 года. Диагноз: метастазы НЭР (G3, Ki67 – 95%) в надключичные лимфатические узлы, лимфатические узлы средостения, лимфатические узлы корня левого легкого.
Скан «всего тела» с ^{111}In -октреотидом.

Сохранение рецепторного статуса опухолевых очагов на фоне очень высокой пролиферативной активности.

Нейроэндокринные опухоли

Радионуклидная терапия

Токсичность

Острая миелотоксичность может наблюдаться у 2-3% пациентов, получавших ^{177}Lu -DOTA-TATE.

Доз-лимитирующим органом являются почки. Адекватная защита почек является обязательной и осуществляется инфузией аминокислот (лизин, аргинин). Эти препараты ускоряют выведение пептидов из почек, тем самым значительно снижая поглощенную дозу.

NETTER 1

Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mitra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruzsniwski, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*

N Engl J Med 2017; 376:2(January), 125-35

Исследование NETTER -1

Цель

Анализ и оценка эффективности и безопасности ^{177}Lu -Dotatate + Octreotide LAR 30 mg (контроль над симптомами) по сравнению с Octreotide LAR 60mg (применение не по назначению)¹ у пациентов с неоперабельной соматостатин рецептор положительной НЭО средней кишки, прогрессирующей при Octreotide LAR 30mg (применение по назначению)

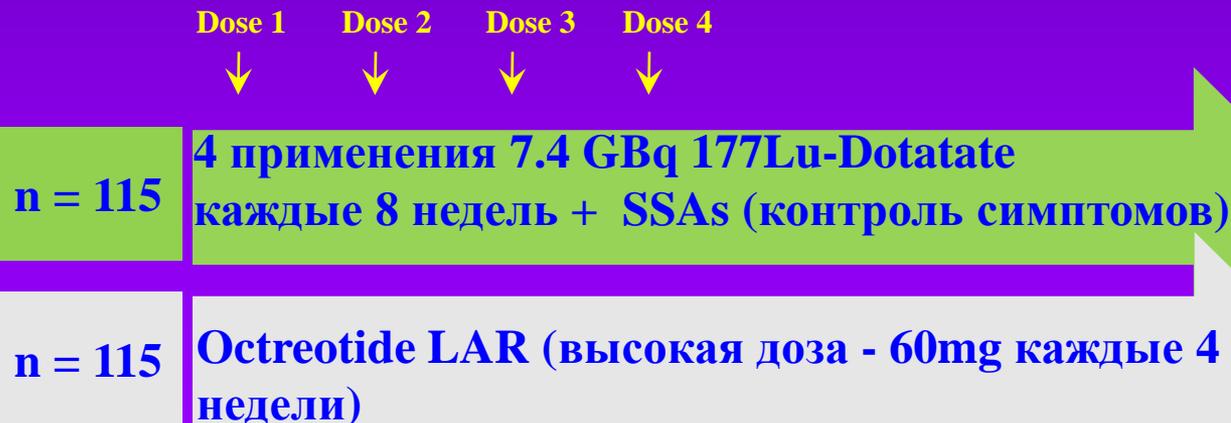
Дизайн

Международное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое сравнение, параллельные группы

Лечение и оценка

Выживаемость без прогрессирования (критерии RECIST) каждые 12 недель

Исходный
уровень
и
рандомизация



5 лет
наблю-
дения

Заключение и выводы: NETTER-1

- **Финальный анализ:** в этом проспективном рандомизированном исследовании пациентов с прогрессирующей метастазирующей НЭО средней кишки, **$^{177}\text{Lu-Dotatate}$ был лучше Octreotide 60 mg с точки зрения:**
 - ВВП (не достигнута по сравнению с 8.4 месяца, $p < 0.0001$)
 - Частота объективного ответа (19% vs 3%, $p < 0.0004$)
- промежуточный анализ предполагает увеличение ОВ (13 по сравнению с 22 смертельными случаями), требует подтверждения при заключительном анализе
- имеющиеся в настоящее время данные по безопасности свидетельствуют о преодолении побочных явлений
- поскольку для пациентов с прогрессированием на фоне SSAs немного вариантов лечения, то $^{177}\text{Lu-Dotatate}$ имеет основное терапевтическое преимущество для этих пациентов в качестве эффективной паллиативной терапии

Lutathera

Lutathera Approval History

FDA approved: Yes (First approved January 26th, 2018)

Brand name: Lutathera

Generic name: lutetium Lu 177 dotatate

Dosage form: Injection

Company: Advanced Accelerator Applications S.A.

Treatment for: Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Lutathera (lutetium Lu 177 dotatate) is a Lu-177-labeled somatostatin analogue indicated for the treatment of somatostatin receptor-positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.



Спасибо за внимание