

УДК 616.441-006.03

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2025-16-4-27-35>

ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ ^{177}Lu -DOTA-TATE ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЗАРУБЕЖНЫЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ: ОБЗОР

¹Е. В. Бородавина[✉], ¹М. А. Сигов[✉], ¹А. Ю. Шуринов[✉], ^{2,3}С. И. Кутукова[✉], ¹В. В. Крылов[✉]

¹Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба, г. Обнинск, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Медуллярный рак щитовидной железы является достаточно редкой нейроэндокринной опухолью и встречается в наследственных и спорадических формах. Как и при других НЭО, соматостатиновые рецепторы сверхэкспрессируются в клеточной мембране более чем в 75% случаев медуллярного рака щитовидной железы. И поэтому в последние годы радиоактивно меченые аналоги соматостатина рассматриваются не только для оценки степени распространенности опухолевого процесса, но и для лечения этого заболевания.

ЦЕЛЬ: Анализ мирового и отечественного опыта применения пептид-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) ^{177}Lu -DOTA-TATE в лечении пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В период с 01.03.2024 по 01.08.2025 г. в базах данных: Pubmed, Google Scholar и eLibrary проанализированы данные более 30 зарубежных источников литературы, соответствующих данной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Проведенные исследования подтверждают целесообразность внедрения в клиническую практику ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE для отдельных групп пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ: ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE позволяет достигнуть контроля над заболеванием у большинства пациентов: может поддерживать стабилизацию заболевания с небольшим количеством побочных эффектов, а также в ряде случаев удается добиться полного ответа (ПО) и частичного ответа (ЧО) на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Для внедрения ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE в широкую клиническую практику лечения метастатического МРЩЖ, необходимо проведение дополнительных многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований, а также исследование возможности сочетания ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE с другими вариантами лечения, такими как терапия ИТК, химиотерапия и иммунотерапия, а также радионуклидная терапия другими РФЛП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные карциномы, соматостатиновые рецепторы, пептид-рецепторная радионуклидная терапия, радиофармацевтические лекарственные препараты, ^{177}Lu -DOTA-TATE, медуллярный рак щитовидной железы

* Для корреспонденции: Бородавина Екатерина Владимировна, e-mail: smysymrik2007@yandex.ru

Для цитирования: Бородавина Е.В., Сигов М.А., Шуринов А.Ю., Кутукова С.И., Крылов В.В. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия ^{177}Lu -DOTA-TATE прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы. Зарубежный и отечественный опыт: обзор // *Лучевая диагностика и терапия*. 2025. Т. 16, № 4. С. 27–35, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2025-16-4-27-35>.

PEPTIDE-RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY OF ^{177}Lu -DOTA-TATE PROGRESSIVE MEDULLARY THYROID CANCER. FOREIGN AND DOMESTIC EXPERIENCE: A REVIEW

¹Ekaterina V. Borodavina[✉], ¹Mikhail A. Sigov[✉], ¹Andrey Yu. Shurinov[✉], ^{2,3}Svetlana I. Kutukova[✉],
¹Valery V. Krylov[✉]

¹A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Medullary thyroid cancer is a rare neuroendocrine tumor and occurs in hereditary and sporadic forms. As in other NETs, somatostatin receptors are overexpressed in the cell membrane in more than 75% of cases of medullary thyroid cancer. Therefore, in recent years, radioactively labeled somatostatin analogues have been considered not only for assessing the prevalence of the tumor process, but also for the treatment of this disease.

OBJECTIVE: Analyze the global and domestic experience of using peptide receptor radionuclide therapy ^{177}Lu -DOTA-TATE in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer.

MATERIALS AND METHODS: In the period from 01.03.2024 to 01.08.2025, data from more than 30 foreign literature sources relevant to this topic were analyzed in the Pubmed, Google Scholar and eLibrary databases.

RESULTS: Of the studies confirm the feasibility of introducing ^{177}Lu -DOTA-TATE PRRT into clinical practice for certain groups of patients.

DISCUSSION: PRRT ^{177}Lu -DOTA-TATE allows achieving disease control in most patients: it can maintain disease stabilization with a small number of side effects, and in some cases patients manage to achieve a complete response (CR) and partial response (PR) to treatment.

CONCLUSION: In order to introduce PRRT ^{177}Lu -DOTA-TATE into the broad clinical practice of treating metastatic prostate cancer, additional multicenter randomized controlled clinical trials are needed, as well as exploring the possibility of combining PRRT ^{177}Lu -DOTA-TATE with other treatment options such as ITC therapy, chemotherapy and immunotherapy, as well as radionuclide therapy with other RFLPs.

KEYWORDS: neuroendocrine carcinomas, somatostatin receptors, peptide-receptor radionuclide therapy, radiopharmaceutical drugs, ^{177}Lu -DOTA-TATE, medullary thyroid cancer

* For correspondence: Ekaterina V. Borodavina, e-mail: smysymrik2007@yandex.ru

For citation: Borodavina E.V., Sigov M.A., Shurinov A.Yu., Kutukova S.I., Krylov V.V. Peptide-receptor radionuclide therapy of ^{177}Lu -DOTA-TATE progressive medullary thyroid cancer. foreign and domestic experience: a review // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2025. Vol. 16, No. 4. P. 27–35, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2025-16-4-27-35>.

Введение. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет от 2 до 5% всех злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Он имеет довольно агрессивное течение, которое сопровождается выработкой повышенного количества кальцитонина, уровень которого в сыворотке крови служит надежным маркером прогрессирования опухолевого процесса. Вторым маркером, отражающим степень злокачественности МРЩЖ, является раковоэмбриональный антиген (РЭА).

Основным методом лечения МРЩЖ является оперативное вмешательство. Раннее проведение оперативного лечения и адекватный его объем обеспечивают наилучший прогноз. При распространенных процессах и наличии отдаленных метастазов используют ряд неселективных тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ), одобренных для лечения данной категории пациентов (вандетаниб и кабозантиниб), а также высокоселективный таргетный препарат селперкатиниб [2–4]. Безопасность применения и частота объективного ответа (ЧОО) неселективных ТКИ невысоки в связи с выраженностью токсических эффектов, а доля пациентов, у которых наблюдается ответ на эти препараты, варьирует от 12 до 65% [4, 5]. При использовании селперкатиниба в первой линии терапии ЧОО гораздо выше и достигает 96%, но его использование лимитировано наличием мутации в гене *RET* и низкой доступностью препарата в регионах России [6, 7].

Все вышеперечисленное является поводом для дальнейшего поиска альтернативного лечения распространенного прогрессирующего МРЩЖ.

Принципы тераностики в лечении НЭО и других злокачественных опухолей с нейроэндокринной дифференцировкой. В связи со специфической эндокринной функцией С-клеток МРЩЖ относят к группе нейроэндокринных опухолей (НЭО). В 1990-х годах некоторые исследования продемонстрировали участие соматостатиновых рецепторов (SSTR) в регуляции и пролиферации нормальных клеток щитовидной железы и опухолевой ткани. После получения этих результатов ряд исследователей использовали различные радиоактивно меченые аналоги соматостатина для диагностики и лечения МРЩЖ [8].

Такое понятие, как сцинтиграфическая «оценка поглощения» аналогов соматостатина при НЭО, была введена голландским врачом E. Krenning, который руководил исследованиями в области визуализации рецепторов соматостатина (SSTR). Первоначально он производил планарные исследования с ^{111}In -DTPA-октреотидом [9]. Впоследствии была разработана и внедрена в практику качественная шкала Креннинга (Krenning), которая стала использоваться для отбора претендентов на терапию с аналогами соматостатина, мечеными терапевтическими изотопами. Данная шкала применялась в клиническом исследовании NETTER-1, для этого на долечевном этапе пациентам выполнялась сцинтиграфия с ^{111}In -DTPA-октреотидом [10]. Первоначально данное исследование представляло собой визуальную полуколичественную оценку степени накопления радиофармпрепаратов (РФП), меченных аналогами соматостатина, в тканях НЭО,

и выполнялось в планарном режиме или ОФЭКТ. Но в последующем данная шкала была перенесена и в ПЭТ-исследования, где продемонстрировала лучшие возможности при отборе пациентов, особенно с очагами размерами 2 см и менее, но с сопоставимыми возможностями при увеличении размеров очагов и распространенности процесса [11, 12].

Данная шкала позволяет оценить плотность SSTR, экспрессируемых опухолью, что критически важно для планирования дальнейшего лечения, в частности таргетной радионуклидной терапии (таблица).

Для принятия решения о проведении радионуклидной терапии (РНТ) обычно требуется накопле-

Как в мировой, так и в российской практике крайне мало данных об эффективности и безопасности данного вида терапии при распространенном прогрессирующем МРЩЖ. В нашей статье мы попытаемся проанализировать опыт применения ^{177}Lu -DOTA-TATE при распространенном прогрессирующем МРЩЖ.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии ^{177}Lu -DOTA-TATE в лечении прогрессирующего метастатического медулярного рака щитовидной железы по данным мировой литературы.

Материалы и методы. Поиск источников литературы выполнялся в период с 01.03.2024 по 01.08.2025 г. в базах данных: Pubmed, Google

Таблица

Шкала Креннинга

Table

Krenning scale

Балл	Значение
0	Накопление не определяется или менее выражено, чем в пуле крови
1	Слабое накопление, на уровне пула крови и меньше, чем в нормальной печеночной ткани
2	Выше, чем пул крови, но чуть ниже или на уровне печени
3	Накопление выше уровня нормальной паренхимы печени, но ниже накопления в селезенке*
4	Интенсивное накопление, выше, чем в селезенке*

Примечание: * При отсутствии у пациента селезенки роль референсного органа выполняет почка.

Note: * If the patient does not have a spleen, the kidney serves as the reference organ.

ние в очагах не ниже 2 баллов (то есть интенсивность накопления на уровне печени или выше).

Использование шкалы Креннинга в клинической практике позволяет объективизировать результат радионуклидной визуализации и в совокупности с клиническими данными (например, уровень хромогранина А, степени злокачественности опухоли и т.д.) оптимизировать терапию.

Одной из возможных опций в лечении больных НЭО и другими злокачественными опухолями с нейроэндокринной дифференцировкой является лечебное применение радиоактивно меченного аналога соматостатина, радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) ^{177}Lu -DOTA-TATE. Применять данный РФЛП следует при обязательном соблюдении принципа тераностики, т.е. только у тех пациентов, у которых опухолевые клетки экспрессируют SSTR 2 типа (SSTR2) (подтипы 2a, 2b), что должно быть подтверждено при радионуклидной диагностике с аналогами соматостатина. При этом экспрессия должна быть более чем 2 балла по шкале Креннинга по данным ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC, либо имеющих SUV более чем в неизменной паренхиме печени по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/-NOC. Данная терапия в основном назначается пациентам, которые исчерпали стандартные одобренные варианты лечения, или не имеют возможности их получить, а также в случае, если применение стандартных опций признано нецелесообразным [13, 14].

Scholar, ELibrary по поисковым запросам: ^{177}Lu -DOTA-TATE, somatostatin receptors, peptid-receptor radionuclide therapy medullary thyroid cancer. Проанализированы данные более 30 зарубежных источников литературы, соответствующих поисковым запросам. Учитывая отсутствие российского опыта проведения пептид-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) ^{177}Lu -DOTA-TATE, поисковые запросы на русском языке не проводились.

Использование пептид-рецепторной терапии в лечении МРЩЖ. Впервые в 2015 г. W. Makis и соавт. опубликовали 2 клинических случая успешной терапии пациентов метастатическим МРЩЖ с использованием ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE [15]. Оба пациента получили по 4 сеанса терапии с интервалом в 2 месяца. У обоих больных была зарегистрирована стабилизация заболевания (СЗ): у одного она сохранялась 10 месяцев, после чего ему провели хирургическое лечение, а у второго — 9 месяцев, с тенденцией к росту уровня кальцитонина.

В том же 2015 г. F. Veisman и соавт. опубликовали результаты оценки эффективности ПРРТ у 16 пациентов с метастатическим МРЩЖ, прогрессирующим на фоне стандартной терапии [16]. До начала терапии пациентам проводилось сканирование с помощью ^{111}In -DTPA-Octreotide и в группу терапии были включены только те пациенты, у которых метастатические очаги хорошо накапливали РФП (n=7/9). Всем пациентам с января 2011 по июль 2013 г. проводилась ПРРТ с ^{177}Lu -DOTA-TATE

и последующей оценкой эффективности лечения с помощью ^{111}In -ДТРА-Октреотиде через 24 часа и через 8–12 месяцев после первого введения. Все пациенты получили по 4 цикла ПРРТ с интервалами между циклами от 6 до 10 недель. Кумулятивная введенная активность составила 800 мКи. Полный ответ не был зарегистрирован ни у одного пациента. У трех пациентов (42,8%) выявлен частичный ответ (ЧО), у трех других (42,8%) — стабилизация заболевания (СЗ), у одного пациента (14,24%) — прогрессирование заболевания (ПЗ). Иными словами, клиническую пользу от проведения ПРРТ получили 6 пациентов (85,5%) (рис. 1).

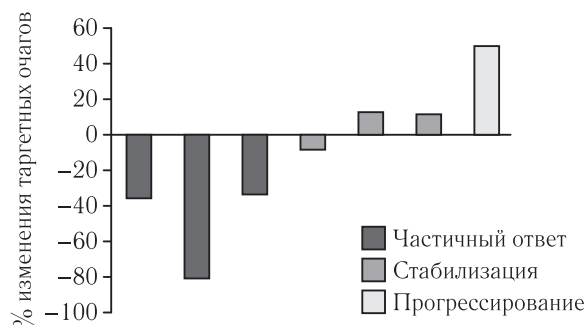


Рис. 1. Изменение суммы диаметров целевых очагов по критериям RECIST 1.1 в исследовании Fernanda Veisman [16]

Fig. 1. Change in the sum of the diameters of target lesions according to the RECIST 1.1 criterion in the study by Fernanda Veisman [16]

У всех пациентов, получивших терапию, не было зарегистрировано НЯ 3 или 4 степени по системе СТСАЕ. У одного пациента была выявлена транзиторная сексуальная дисфункция, у 2 пациентов — умеренная алопеция и у одного — дерматологическая токсичность по типу реакции гиперчувствительности, купированная после использования топических кортикостероидов.

В 2017 г. Ali Salavati и соавт. представили результаты лечения 28 пациентов (14 мужчин, 14 женщин, в возрасте от 26 до 72 лет, средний возраст составил 47,9 года), которые получили ПРРТ с ^{90}Y или ^{177}Lu -ДОТА-ТАТЕ в период с 2004 по 2012 г. по поводу метастатического МРЩЖ после ранее проведенного хирургического, химиотерапевтического и/или лучевого лечения по поводу первичного заболевания в центрах РНТ США, Германии и Индонезии [8]. У всех пациентов с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТОС была подтверждена экспрессия SSTR. В ходе лечения все пациенты получили до 5 сеансов ПРРТ с использованием ^{90}Y или ^{177}Lu -ДОТА-ТАТЕ. Первичной конечной точкой был ответ на лечение, его оценивали по результатам контрольных ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТОС, вторичной конечной точкой стала оценка общей выживаемости (ОВ). Согласно критериям Европейской организации по исследованиям и лечению рака (ЕОТРС), у 17 из 28 (60,7%) пациентов была зарегистрирована СЗ, у 5 пациентов

(17,7%) — ЧО, у 6 (21,4%) наблюдалось ПЗ. Таким образом, контроль над заболеванием был достигнут у 22 из 28 пациентов и составил 78,6%. Медиана ОВ у пациентов, имеющих СЗ, составила 36 месяцев, с ЧО — 72 месяца. Медиана ОВ у пациентов с ПЗ была значительно хуже и составила всего 24 месяца.

С. М. Виекхаф и соавт. в 2019 г. представили результаты ретроспективного анализа данных 10 пациентов: 6 женщин и 4 мужчин в возрасте от 19 до 75 лет (медиана возраста составила 62 года), с гистологически верифицированным МРЩЖ, которые получали терапию ^{177}Lu -ДОТА-ТАТЕ (^{177}Lu -октреотидом) в период с 2000 по 2017 г. по поводу прогрессирования заболевания на фоне стандартной терапии (8/10) либо имели интракардиальную локализацию опухолевого очага (1/10) или массивные опухолевые конгломераты с компрессией структур шеи (1/10) [17]. Все пациенты получили по 4 цикла ^{177}Lu -октреотида в дозе от 27,8 до 29,6 ГБк с интервалом между курсами терапии в 6–10 недель. Оценку эффекта ПРРТ проводили в среднем через 8 месяцев после начала лечения (через 3 месяца после последнего введения ^{177}Lu -октреотида). Кроме того, ретроспективно авторами произведена оценка результатов диагностического сканирования с ^{111}In -ДТРА-октреотидом по шкале Креннинга и дополнительно проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с целью определения экспрессии SSTR2a, анализ крови для оценки РЕТ-слияния, а также определение уровня кальцитонина и ракового эмбрионального антигена (РЭА).

У 2/10 пациентов было зарегистрировано ПЗ уже после второго цикла терапии, у 4/10 пациентов зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса (по критериям RECIST 1.1). Медиана ВВП составила 0,7 года, медиана ОВ — 1,4 года. Один пациент из 10, которому проведен полный курс ПРРТ, прожил в течение 12 лет после завершения терапии и умер от конкурирующего заболевания, а не от прогрессирования МРЩЖ. Медиана ОВ у тех пациентов, у которых удалось добиться стабилизации заболевания, составила 1,8 года (рис. 2).

Значимых корреляций между уровнем биохимических маркеров и ответом на ПРРТ выявить не удалось, но у пациентов с зарегистрированной стабилизацией процесса на фоне терапии определялась тенденция к более выраженному снижению уровня кальцитонина и РЭА на фоне терапии. Все 4 пациента со СЗ имели 3 и 4 степень поглощения ^{111}In -ДТРА-октреотида при проведении сканирования и умеренную экспрессию рецепторов SSTR2a по результатам ИГХ, в отличие от пациентов с прогрессированием заболевания, у которых уровень экспрессии был негативным, а интенсивность захвата РФЛП при сканировании была различной даже в разных очагах у одного из пациентов.

Значимых нежелательных явлений в ходе терапии ^{177}Lu -октреотидом ни у одного из больных зарегистрировано.

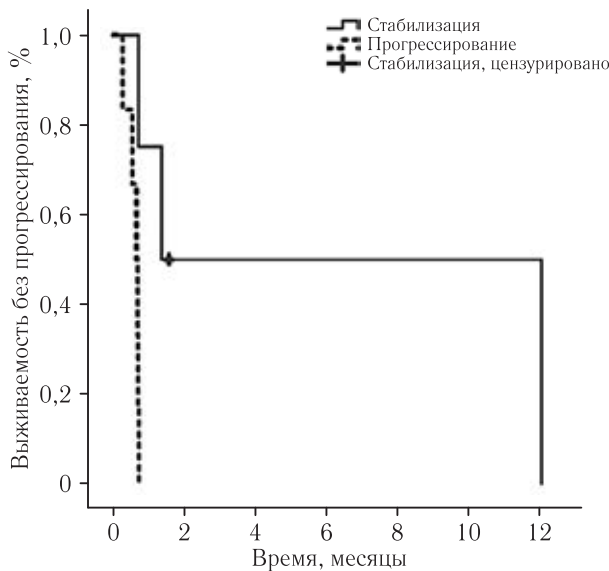


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в исследовании С. М. Buekh [17]
Fig. 2. Progression-free survival in the С. М. Buekh study [17]

стрировано не было: у одного пациента выявлено кровохарканье 3 степени тяжести по системе СТСАЕ, возможно, связанное не с самой терапией, а с ПЗ, у одного пациента — диарея 2 степени тяжести, у большинства пациентов выявлялись НЯ 1 степени: диарея, слабость, умеренная анорексия и алопеция.

В 2020 г. R. V. Parghane и соавт. представили результаты лечения 43 пациентов в возрасте от 25

енты получили хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии, 1 пациенту ранее проводилась лекарственная терапия сорафенибом, 12 пациентов получили курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

В рамках проведения ПРРТ все пациенты получали ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE в дозе 5,55 ГБк на цикл. Пациентам проводили от 1 до 6 циклов терапии (среднее количество циклов составило 3) с интервалом между циклами от 12 до 16 недель.

Всем пациентам за 1 неделю до проведения следующего цикла ПРРТ проводилось контрольное обследование в объеме ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE и ¹⁸F-FDG с целью оценки эффективности проводимой терапии. Кроме того, проводилась оценка клинических и биохимических показателей крови. В качестве конечных точек исследования оценивались ОВ и ВБП.

ПЗ было зарегистрировано у 20 пациентов (46%), которые в итоге скончались от прогрессирования МРЩЖ. Медиана ВБП составила 24,0 месяца (95% ДИ 15,1–32,9). Следует отметить, что те пациенты, у которых время удвоения уровня кальцитонина составило более 24 месяцев, имели значимо более длительный ($p < 0,001$) период без прогрессирования, не достигнутый на период среза данных, чем пациенты, у которых время удвоения уровня кальцитонина не превышало 24 месяцев, где ВБП составила 10,0 месяцев (95% ДИ 5,5–14,5). Выявлено более низкую ВБП имели пациенты, у которых время удвоения кальцитонина не превы-

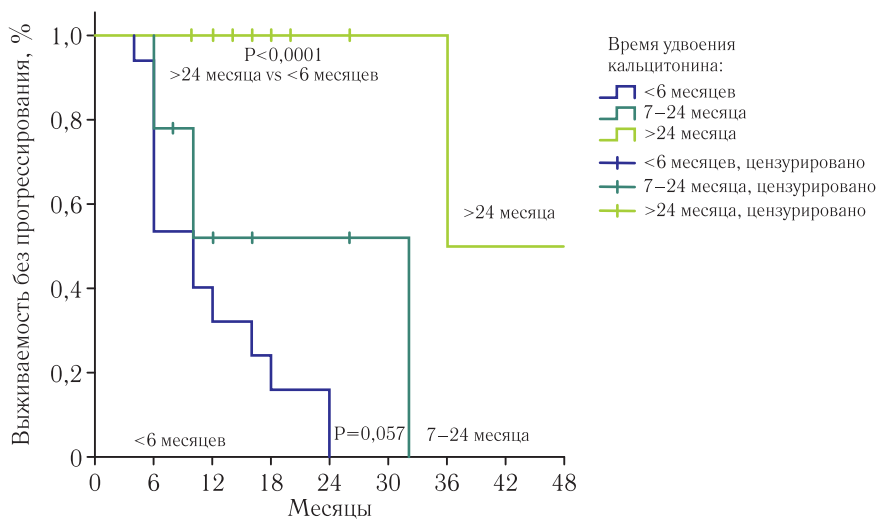


Рис. 3. Сравнение кривых Каплана–Мейера для выживаемости без прогрессирования в зависимости от времени удвоения кальцитонина в исследовании R. V. Parghane и соавт. [18]
Fig. 3. Comparison of Kaplan–Meier curves for progression-free survival according to calcitonin doubling time in the study by Rahul V. Parghane et al. [18]

до 80 лет (медиана 48 лет) с метастатическим, симптомным, МРЩЖ с наличием SSTR-позитивными очагами по результатам ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE (уровень поглощения по шкале Креннинга ≥ 2), которые в период с января 2012 по июль 2018 г. получали ПРРТ ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE в нескольких центрах РНТ в Индии [18]. До включения в исследование все паци-

сило 6 месяцев ($p < 0,001$), но при сравнении ВБП в этой когорте пациентов с теми больными, у которых время удвоения составляло от 7 до 24 месяцев, значимых различий в ВБП получено не было ($p = 0,05$) (рис. 3).

В отношении ОВ были получены сходные результаты: медиана ОВ составила 26,0 месяцев (95% ДИ

16,0–35,3) с момента первого сеанса ПРРТ. Одногодичная ОВ составила 80,2%; 2-годичная — 53,5%, 3-годичная — 36,4%, 4-годичная — 36,4%, 5-летняя — 12,1%. Пациенты, у которых время удвоения кальцитонина превысило 24 месяца, также имели значимо более длительную ОВ (медиана ОВ 60,0 месяцев (95% ДИ 7,6–112,3; $p < 0,001$)) по сравнению с пациентами, у которых время удвоения кальцитонина было менее 24 месяцев (медиана ОВ 20 месяцев (95% ДИ 11,6–28,3)). Тенденции в отношении пациентов с 6-месячным удвоением уровня кальцитонина и периодом от 7 до 24 месяцев также значимо не различались (рис. 4).

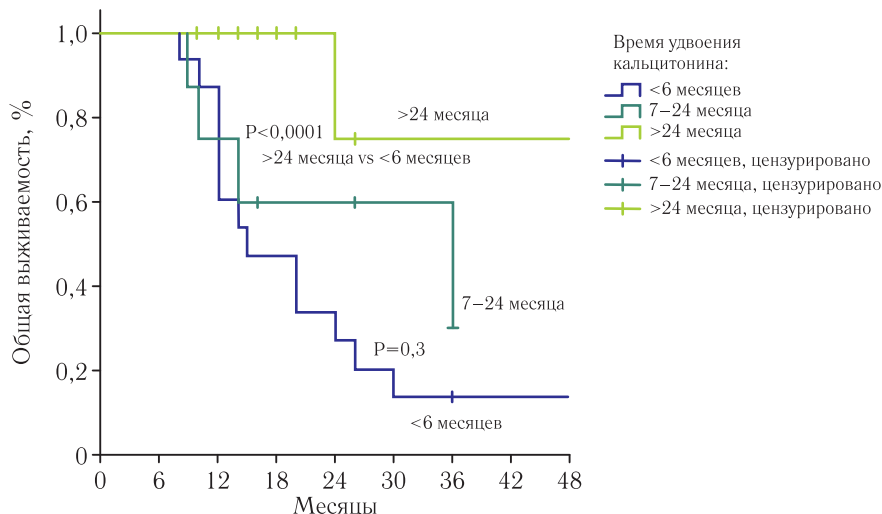


Рис. 4. Сравнение кривых Каплана–Мейера для общей выживаемости в зависимости от времени удвоения кальцитонина в исследовании R. V. Parghane и соавт. [18]

Fig. 4. Comparison of Kaplan–Meier curves for overall survival according to calcitonin doubling time in the study by R. V. Parghane et al. [18]

В многофакторном анализе на увеличение времени удвоения уровня кальцитонина более 24 месяцев значимо влиял только размер метастатических очагов ≥ 51 мм (ОР 6,46, 95% ДИ 1,6–26,26; $p = 0,009$) и SUV ^{18}F FDG 5,0 и выше (SUV=5,0–10,0: ОР 16,94, 95% ДИ 2,2–129,6; $p = 0,006$; SUV=10,1 и выше: ОР 10,2, 95% ДИ 1,18–88,44; $p = 0,03$).

При оценке эффективности ПРРТ симптоматический ПО был достигнут у 8 (19% пациентов), биохимический полный ответ — у 5 (11%) пациентов, по критериям PERCIST и RECIST 1.1 полных ответов зарегистрировано не было. Частичный симптоматический ответ выявлен у 12 (28%) пациентов, частичный биохимический ответ — у 13 (30%) пациентов, по критериям PERCIST частичный ответ (ЧО) был выявлен у 4 (10%) пациентов, а по критериям RECIST 1.1 — у 2 (4%) больных. СЗ по симптоматической шкале достигнута у 2 (4%) пациентов, биохимическая СЗ достигнута у 4 (10%) пациентов, СЗ по критериям PERCIST зарегистрировали у 22 (51%), а по критериям RECIST 1.1 — у 25 (58%) пациентов. Симптоматическое и биохимическое ПЗ выявлено у 21 (49%) пациента, прогрессирование по критериям PERCIST —

у 17 (39%), по критериям RECIST 1.1 — у 16 (38%) пациентов.

Все пациенты имели удовлетворительную переносимость ПРРТ: токсичности 3 или 4 степени тяжести не было выявлено ни у одного больного. У 1 (2%) пациента была зарегистрирована тошнота 1 степени тяжести, у другого (2%) — гематологическая токсичность 1 степени тяжести.

В феврале 2023 г. Н. Dadgar и соавт. опубликовали результаты своего ретроспективного исследования 20 пациентов (10 мужчин, 10 женщин; медиана возраста 48,5 лет; диапазон 27–71 год) МРЩЖ с подозрением на рецидив МРЩЖ после хирургиче-

ского лечения на основании повышенного уровня сывороточного кальцитонина и данных ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE [19]. Из 20 пациентов 6 были отобраны для проведения ПРРТ с ^{177}Lu -DOTA-TATE по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и результатам сцинтиграфии с $^{99\text{mTc}}$ -октреотидом. Средняя активность вводимого РФЛП составила 5,7 Гбк (диапазон 2,6–7,4 Гбк). В среднем проведено 3 цикла ПРРТ (диапазон 1–4). У двух из шести пациентов наблюдалась ЧО, у двух — СЗ и у двух — ПЗ. Двое пациентов умерли в период наблюдения. Медиана периода наблюдения составила 12 месяцев (диапазон 4–21). Снижение уровня маркеров кальцитонина и РЭА было выявлено только у одного из двух пациентов с ЧО. Медиана ОВ составила 19 месяцев (95% ДИ, 5,52–29,48). Что касается токсичности, связанной с ПРРТ, то на основании СТСАЕ в течение последующего наблюдения не было выявлено гематологической, печеночной или нефротической токсичности. В этом исследовании также не было обнаружено значимой связи между экспрессией опухолевых маркеров (кальцитонина и РЭА) и данными ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE (количеством выявленных очагов или SUVmax). Это

открытие противоречит результатам исследования M. Tuncel и соавт., в котором повышение уровня кальцитонина и РЭА приводило к увеличению накопления РФЛП по данным ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE [20].

Отечественный опыт применения ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE. В России первое терапевтическое применение ^{177}Lu -DOTA-TATE пациенту медуллярным раком щитовидной железы состоялось 13 марта 2024 г. в МРНЦ им А. Ф. Цыба — филиале «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск. В настоящее время данный вид терапии применен у 3 больных прогрессирующим распространенным медуллярным раком щитовидной железы.

Все пациенты имели в анамнезе хирургическое лечение в объеме тотальной тиреоидэктомии, у всех больных выявлено высокое накопление РФЛП в опухолевых очагах по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. Также все больные имели повышенный уровень кальцитонина на момент начала лечения. Двое из трех больных ранее получали терапию тирозинкиназами ингибиторами, однако отказались от нее в связи с развитием непереносимых НЯ или НЯ 3 степени тяжести по системе СТАЕ. На сегодняшний день терапия ^{177}Lu -DOTA-TATE завершена у одного пациента и двое больных находятся в процессе лечения.

У пациента, завершившего терапию, было проведено 4 цикла ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE с интервалом между введениями 6–8 недель и активностью по 7,5 ГБк. Ответ на терапию был расценен как С3: во время последней госпитализации новых очагов гиперфиксации не выявлено. Отмечено снижение тканевого фона. Очаг гиперфиксации изотопа в L4 перестал визуализироваться. В других очагах сохранялась гиперфиксация РФП, уровни включения в них оставались без значимой динамики. Уровень кальцитонина за время лечения снизился на 80% (от 11 600 до 2234), уровень РЭА остался прежним. В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением, с декабря 2024 г. и не имеет прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1. Однако уровень кальцитонина со временем начал возрастать, но на сегодняшний день он не достиг исходных значений, также за период до 6 месяцев с момента окончания терапии не произошло его удвоение.

Ввиду наличия небольшого опыта применения ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE в российской практике говорить о эффективности и безопасности его применения в том или ином случае не представляется возможным.

Результаты. Анализ источников литературы показал, что прогрессирующий распространенный МРЩЖ является достаточно редкой формой НЭО, при этом отсутствуют критерии, в соответствии с которыми возможно было бы определить подходящую каждому конкретному пациенту схему назначения ПРРТ (разовую активность, количество введе-

ний, длительность терапии) и оценить ее эффективность. Недостатком большинства ретроспективных исследований является небольшое число пациентов и неоднородность между ними.

Z. Maghsoomi и соавт. в 2021 г. представили систематический анализ имеющихся данных по изучению эффективности и безопасности пептидно-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) у пациентов с прогрессирующим распространенным дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиойодтерапии (РЙР ДРЩЖ), и прогрессирующим метастатическим МРЩЖ [21]. Поиск литературы привел к идентификации 2284 публикаций, из которых 98 статей были рассмотрены в полном тексте.

В обзор включались пациенты, у которых ПРРТ осуществлялась с применением различных РФЛП: ^{90}Y -DOTA-TOC, ^{177}Lu -DOTA-TATE, ^{111}In -octreotide. Нужно отметить, что ранее не проводилось подобных систематических обзоров или метаанализов для изучения эффективности и безопасности ПРРТ при прогрессирующем метастатическом МРЩЖ. По данным авторов, всего 220 пациентов с метастатическим МРЩЖ прошли лечение методом ПРРТ, из них 88 человек получили лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE. Вводимая активность РФЛП составила от 5,5 до 7,7 ГБк, в среднем пациенты получили по 4 цикла лечения. Биохимический ответ удалось оценить у 74 пациентов: 5 из них получили ПО, 26 пациентов — ЧО, 14 пациентов — С3, и 29 пациентов — ПЗ. Рентгенологический ответ оценен у 85 пациентов: среди них ЧО имели 9 пациентов, С3 — 50 пациентов и ПЗ — 26 пациентов.

Представленные данные также позволяют рассматривать ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE как возможный вариант лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим МРЩЖ.

Обсуждение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE позволяет достигнуть контроля над заболеванием у большинства пациентов: может поддерживать стабилизацию заболевания с небольшим количеством побочных эффектов, а также в ряде случаев пациентам удается добиться ПО и ЧО на лечение.

Заключение. Учитывая малое количество данных, оценивающих эффективность и безопасность применения ^{177}Lu -DOTA-TATE при метастатическом МРЩЖ, необходимо проведение дополнительных многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований с изучением влияния таких параметров, как возраст пациента, скорость прогрессирования процесса, размер опухолевых очагов, наличие мутации в гене *RET*, уровня онкомаркеров до начала лечения и биохимического ответа в процессе лечения, ИГХ экспрессию SSTR, а также уровень SUV по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/-NOC. Для выявления оптимальных терапевтических опций необходимо также исследовать возможности

сочетания ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE с другими вариантами лечения, такими как терапия ИТК, химиотерапия и иммунотерапия, а также радионуклидная терапия другими РФЛП.

Сведения об авторах:

Бородавина Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба, филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249031, Обнинск, ул. Королева, д. 4; ORCID 0000-0002-3306-5906;

Сигов Михаил Александрович — заведующий отделением радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10; ORCID 0000-0003-0985-1234;

Шуринов Андрей Юрьевич — кандидат медицинских наук, заместитель директора института ядерной медицины по научно-исследовательской работе, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба, филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249031, Обнинск, ул. Королева, д. 4; ORCID 0000-0003-4934-2012;

Кутукова Светлана Игоревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, д. 56; ORCID 0000-0003-2221-4088;

Крылов Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, директор Института ядерной медицины, заведующий отделением радионуклидной терапии Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10; ORCID 0000-0001-6655-5592.

Information about the authors:

Ekaterina V. Borodavina — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Radiologist at the Department of Radionuclide Therapy, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 249031, Obninsk, ul. Koroleva, 4; ORCID 0000-0002-3306-5906;

Mikhail A. Sigov — Head of the Department of Radionuclide Diagnostics, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 249036, Kaluga Region, Obninsk, Marshal Zhukov St., 10; ORCID 0000-0003-0985-1234;

Andrey Yu. Shurinov — Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Research at the Institute of Nuclear Medicine, Institute of Nuclear Medicine, Radiologist at the Department of Radionuclide Therapy, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 249031, Obninsk, ul. Koroleva, 4; ORCID 0000-0003-4934-2012;

Svetlana I. Kutukova — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Dentistry, Surgical and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 197022, Saint Petersburg, Leo Tolstoy St., 6–8; oncologist of the department of antitumor drug therapy of the City Clinical Oncology Dispensary, 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave., 56; ORCID 0000-0003-2221-4088;

Valery V. Krylov — Dr. of Sci. (Med.), Director of the Institute of Nuclear Medicine, Head of the Department of Radionuclide Therapy of the A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center, a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 249036, Kaluga Region, Obninsk, Marshal Zhukov St., 10; ORCID 0000-0001-6655-5592.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Е. В. Бородавина, С. И. Кутукова, В. В. Крылов*; сбор и анализ данных — *Е. В. Бородавина, М. А. Сигов, А. Ю. Шуринов*; подготовка рукописи — *Е. В. Бородавина, М. А. Сигов, В. В. Крылов*.

Authors' contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors made substantial contributions to the conception, research, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication). Special contribution — *EVB, SIK*; aided in the concept and plan of the study — *EVB, MAS, AYuSh*; preparation of the manuscript — *EVB, MAS, VVK*.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure: the authors declare no conflict of interest.

Поступила/Received: 28.08.2025

Принята к печати/Accepted: 29.11.2025

Опубликована/Published: 29.12.2025

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H. et al. American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2015. Vol. 25, No. 6. P. 567–610. <http://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>.
2. Wells S.A.Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, doubleblind phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30, No. 2. P. 134–141. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040>.
3. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31, No. 29. P. 3639–3646. <http://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659>.
4. Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Кекеева Т.В., Исаев П.А. Селперкатиниб в лечении медуллярного и радиоiodодефрактного дифференцированного рака щитовидной железы с RET-мутацией (обзор литературы) // *Опухоли головы и шеи*. 2025. Т. 15, № 1. С. 74–88. [Borodavina E.V., Kutukova S.I., Kekeeva T.V., Isaev P.A. Selpercatinib in the treatment of medullary and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with RET mutation (literature review). *Head and Neck Tumors (HNT)*, 2025, Vol. 15, No. 1, pp. 74–88 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-74-88>.
5. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer // *Cancer Treat. Rev.* 2018. Vol. 66. P. 64–73. <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.04.007>.
6. Wirth L., Subbiah V., Worden F. et al. Updated safety and efficacy of selpercatinib in patients with RET fusion-positive thyroid cancer: data from LIBRETTO-001 // *Annals of Oncology*. 2023. Vol. 34. P. S1147–S1148. <http://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1085>.
7. Wirth L.J., Brose M.S., Subbiah V. et al. Durability of response with selpercatinib in patients with RET-activated thyroid cancer: long-term safety and efficacy from LIBRETTO001 // *J. Clin. Oncol.* 2024. Vol. 42, No. 27. P. 3187–3195. <http://doi.org/10.1200/JCO.23.02503>.
8. Salavati A., Puranik A., Kulkarni H.R. et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues // *Semin. Nucl. Med.* 2016. Vol. 46, No. 3. P. 215–224. <http://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.01.010>.
9. Krenning E.P., Bakker W.H., Breeman W.A. et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin // *Lancet*. 1989. Vol. 1, No. 8632. P. 242–244. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91258-0](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91258-0).
10. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, No. 2. P. 125–135. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>.
11. Hope T.A., Calais J., Zhang L. et al. ¹¹¹In-Pentetreotide Scintigraphy Versus ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, No. 9. P. 1266–1269. <http://doi.org/10.2967/jnumed.118.223016>.
12. Hofman M.S., Lau W.F., Hicks R.J. Somatostatin receptor imaging with ⁶⁸Ga DOTA-TATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation // *Radiographics*. 2015. Vol. 35, No. 2. P. 500–16. <http://doi.org/10.1148/rg.352140164>.
13. Hope T., Abbott A., Colucci K. et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE // *Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, No. 7. P. 937–943. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.230607>.
14. Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В., Северская Н.В. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия радиофармацевтическим лекарственным препаратом ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2025. Т. 8, № 2. С. 32–41. [Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V., Severskaya N.V. The peptide-receptor radionuclide therapy with radiopharmaceutical ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*, 2025, Vol. 8, No. 2, pp. 32–41 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-32-41>.
15. Makis W., McCann K., McEwan A.J. Medullary thyroid carcinoma (MTC) treated with ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE PRRT: a report of two cases // *Clin. Nucl. Med.* 2015. Vol. 40, No. 5. P. 408–412. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000706>.
16. Vaisman F., Rosado de Castro P.H., Lopes F.P. et al. Is there a role for peptide receptor radionuclide therapy in medullary thyroid cancer? // *Clin. Nucl. Med.* 2015. Vol. 40, No. 2. P. 123–127. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000628>.
17. Beukhof C.M., Brabander T., van Nederveen F.H. et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 325. <http://doi.org/10.1186/s12885-019-5540-5>.
18. Parghane R.V., Naik C., Talole S. et al. Clinical utility of ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity // *Head Neck*. 2020. Vol. 42, No. 3. P. 401–416. <http://doi.org/10.1002/hed.26024>.
19. Dadgar H., Jafari E., Ahmadzadehfar H. et al. Feasibility and therapeutic potential of the ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE theranostic pair in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2023. Vol. 84, No. 1. P. 45–51. <http://doi.org/10.1016/j.ando.2022.08.001>.
20. Tuncel M., Kılıçkap S., Süslü N. Clinical impact of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer // *Ann. Nucl. Med.* 2020. Vol. 34, No. 9. P. 663–674.
21. Maghsoomi Z., Emami Z., Malboosbaf R. et al. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review // *BMC Cancer*. 2021. Vol. 21, No. 1. P. 579. <http://doi.org/10.1186/s12885-021-08257-x>.