



ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ I/II ФАЗЫ ПО ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE ПРОИЗВОДСТВА НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

Баранова О.Д., Крылов А.С., Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Маркович А.А., Лихошерстова Д.В., Филимонов А.В., Тулин П.Е., Долгушин Б.И., Стилиди И.С.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

✉ Ольга Дмитриевна Баранова, o.baranova@ronc.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) на сегодняшний день является хорошо изученной опцией лечения у пациентов с нейроэндокринными опухолями. По результатам исследований III фазы NETTER-1 и NETTER-2 терапия ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE стала стандартом второй и последующей линий терапии, однако отечественных работ, посвященных изучению ПРРТ, на сегодняшний день нет. В нашем исследовании мы оценили эффективность и безопасность терапии пациентов с нейроэндокринными неоплазиями (НЭН) радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, синтезированным в циклотронно-радиохимической лаборатории отдела радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и прошедшим доклинические испытания.

Материалы и методы: В данное исследование I/II фазы включены пациенты с метастатическими НЭН различных локализаций с Ki67 <55 %, прогрессирующими на фоне ≥ 2 предшествующих линий терапии. В рамках исследования пациенты получали 4 цикла ПРРТ РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE активностью по 6,5 ± 1 Гбк каждые 8–10 недель на фоне терапии пролонгированными формами аналогов соматостатина. Первичными конечными точками являлись частота ответа в виде контроля над заболеванием ≥ 6 месяцев и безопасность терапии. Вторичными конечными точками стали частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Набор пациентов осуществлялся в период с июня 2024 г. по июль 2025 г. В данной работе проведен анализ первых 11 пациентов, включенных в исследование.

Результаты: В настоящий анализ включено 11 пациентов. Средний возраст составил 54 года. Локализации первичной опухоли: гастроэнтеропанкреатические (ГЭП) НЭН — 6 (54,5 %), феохромоцитомы/параганглиомы — 3 (27,3 %), НЭН легких и метастазы НЭН из НПО по 1 пациенту (9,3 %). Медиана Ki67 составила 10 % (5–25 %). Все пациенты ранее получали терапию эверолимусом, 9 (81,8 %) пациентов — химиотерапию. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 54,5 %, все ответы были частичные. Стабилизация заболевания (СЗ) была зарегистрирована в 36,4 %. Контроль заболевания (КЗ) ≥ 6 месяцев отмечен в 90,9 % случаев. Медиана ВБП и ОВ при медиане наблюдения 11,3 месяца не достигнуты. Лейкопения 3–4 степени была зарегистрирована у 2 пациентов (18,2 %). Снижение почечной функции отмечено не было. Зарегистрировано 1 серьезное нежелательное явление, связанное с прогрессированием заболевания — плеврит, потребовавший плевростомии для эвакуации жидкости.

Заключение: Пептид-рецепторная радионуклидная терапия РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, произведенным в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, обеспечила высокие показатели ЧОО и КЗ у пациентов с НЭН различных локализаций. Клинически значимая миелосупрессия была отмечена в 18,2 % случаев.

Ключевые слова: нейроэндокринные неоплазии, пептид-рецепторная радионуклидная терапия, радиофармацевтические лекарственные препараты, ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE

Для цитирования: Баранова О.Д., Крылов А.С., Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Маркович А.А., Лихошерстова Д.В., Филимонов А.В., Тулин П.Е., Долгушин Б.И., Стилиди И.С. Промежуточные результаты клинического исследования I/II фазы по оценке безопасности и эффективности пептид-рецепторной радионуклидной терапии РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE производства НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина у пациентов с нейроэндокринными неоплазиями. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(4):22-29.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-4-22-29>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

INTERIM RESULTS OF A PHASE I/II CLINICAL STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY WITH ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE PRODUCED BY THE N.N. BLOKHIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE NEOPLASIA

Olga D. Baranova, Aleksander S. Krylov, Yaroslav A. Zhulikov, Elena V. Artamonova, Alla A. Markovich, Daria V. Likhosherstova, Aleksander V. Filimonov, Pavel E. Tulin, Boris I. Dolgushin, Ivan S. Stilidi

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478

✉ Olga D. Baranova, o.baranova@ronc.ru

ABSTRACT

Introduction: Peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) is currently a well-studied treatment option for patients with neuroendocrine tumors. Based on the results of the Phase III NETTER-1 and NETTER-2 trials, ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE therapy has become the standard for second- and subsequent-line therapy. However, there are currently no domestic studies investigating PRRT. In our study,

we evaluated the efficacy and safety of ^{177}Lu -DOTA-TATE, a radiopharmaceutical drug synthesized in the cyclotron-radiochemistry laboratory of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and having undergone preclinical trials, in patients with neuroendocrine neoplasias (NENs).

Materials and Methods: This phase I/II study enrolled patients with metastatic NENs of various locations with Ki-67 <55 %, progressing despite ≥ 2 prior lines of therapy. Patients received 4 cycles of PRRT with the ^{177}Lu -DOTA-TATE radiopharmaceutical every 8–10 weeks, along with extended-release somatostatin analogs. The primary endpoints were response rate (disease control) of ≥ 6 months and safety. Secondary endpoints were objective response rate, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). Patients were enrolled from June 2024 to July 2025. This study analyzes the first 11 patients enrolled in the study.

Results: Eleven patients were included in this analysis. The median age was 54 years. Primary tumor localizations: gastroenteropancreatic (GEP) NEN — 6 patients (54.5 %), pheochromocytomas/paragangliomas — 3 patients (27.3 %), lung NEN and NEN metastases from the esophagus — 1 patient each (9.3 %). Median Ki-67 was 10 % (5–25 %). All patients had previously received everolimus therapy, 9 patients (81.8 %) — chemotherapy. The objective response rate (ORR) was 54.5 %, all responses were partial. Disease stabilization (DS) was recorded in 36.4 %. Disease control (DC) ≥ 6 months was noted in 90.9 % of cases. Median PFS and OS with a median follow-up of 11.3 months were not achieved. Grade 3–4 leukopenia was recorded in 2 patients (18.2 %). No decrease in renal function was noted. One serious adverse event associated with disease progression was recorded: pleurisy, requiring thoracentesis for fluid evacuation.

Conclusion: Peptide-receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTA-TATE, manufactured at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology, resulted in high ORR and CFS rates in patients with NEN of various locations. Clinically significant myelosuppression was observed in 18.2 % of cases.

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

For citation: Baranova O.D., Krylov A.S., Zhulikov Ya.A., Artamonova E.A., Markovich A.A., Likhosherstova D.V., Filimonov A.V., Tulin P.E., Dolgushin B.I., Stilidi I.S. Interim Results of a Phase I/II Clinical Study to Assess the Safety And Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ^{177}Lu -DOTA-TATE Produced by the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in Patients with Neuroendocrine Neoplasia. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(4):22-29. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-4-22-29>

Введение

Тераностика является одним из наиболее перспективных направлений прецизионной медицины и активно развивающимся направлением в ядерной

медицине. Ее принцип заключается в применении комплементарных РФЛП [1] с целью молекулярной визуализации мишеней опухоли и последующей таргетной терапии (рис. 1а, 1б).

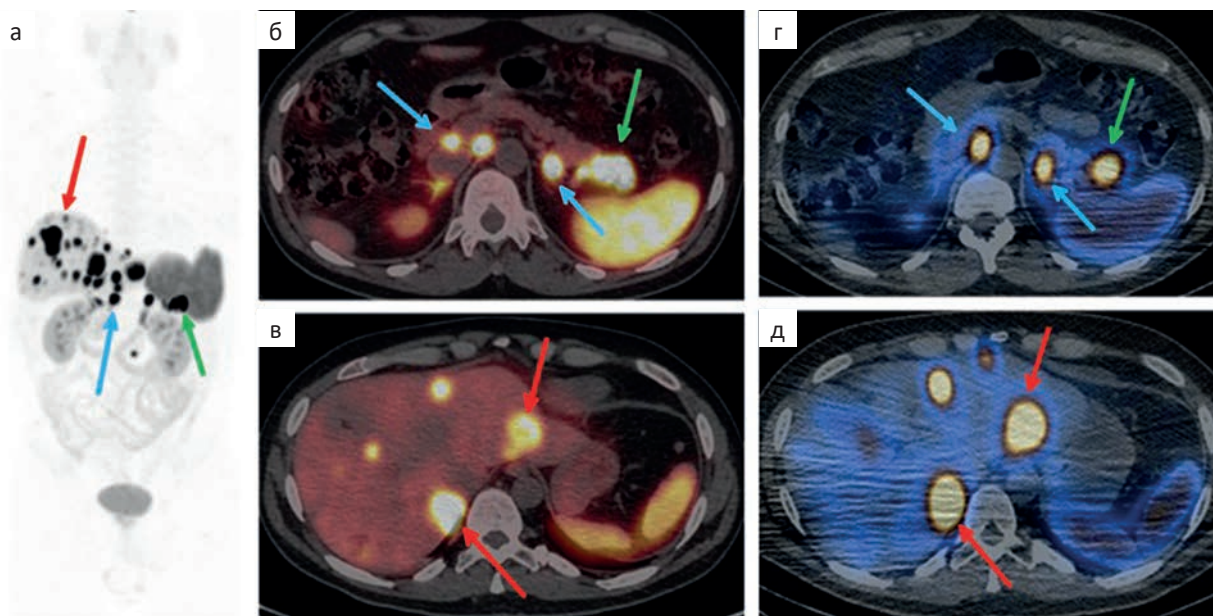


Рис. 1а. Пациент 45 лет, НЭН хвоста поджелудочной железы G3. При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE до начала ПРРТ на МIP-реконструкции всего тела (а), а также совмещенных ПЭТ/КТ-изображениях в аксиальных проекциях (б, в) определяется опухолевая ткань в поджелудочной железе (а, б — зеленые стрелки), в забрюшинных лимфоузлах (а, б — синие стрелки), в печени (а, в — красные стрелки). На посттерапевтических сканах ОФЭКТ/КТ в аксиальных проекциях, выполненных через 24 часа после введения РФЛП (г, д), определяется аналогичная ПЭТ картина распределения терапевтического радионуклида ^{177}Lu -DOTA-TATE. Таким образом выполняется основной принцип тераностики: «видим то, что лечим — лечим то, что видим»

Fig. 1a. A 45-year-old patient with G3 pancreatic tail NEN. Pre-PRRT PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-TATE shows MIP reconstruction of the whole body (a) and combined PET/CT images in axial projections (b, c) revealing tumor tissue in the pancreas (a, b — green arrows), retroperitoneal lymph nodes (a, b — blue arrows), and liver (a, c — red arrows). Post-therapy axial SPECT/CT scans performed 24 hours after RFLP administration (d, d) reveal a distribution pattern of the therapeutic radionuclide ^{177}Lu -DOTA-TATE similar to that in PET. Thus, the fundamental principle of theranostics is met: “we see what we treat — we treat what we see”

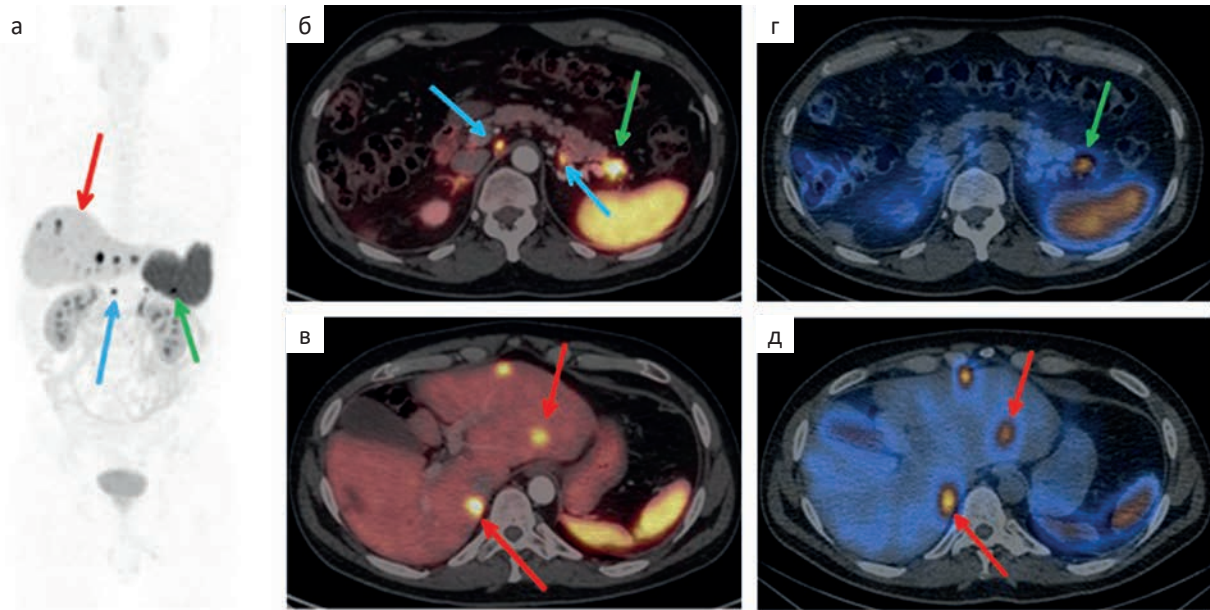


Рис. 1б. Состояние после 4 циклов ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE. При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE на MIP-реконструкции всего тела (а), а также совмещенных ПЭТ/КТ-изображениях в аксиальных проекциях (б, в) отмечается уменьшение размеров опухоли поджелудочной железы (а, б — зеленые стрелки), забрюшинных лимфоузлов (а, б — синие стрелки), метастазов в печени (а, в — красные стрелки). Уровень накопления ^{68}Ga -DOTA-TATE во всех очагах также снизился на 5–15 %. На посттерапевтических сканах ОФЭКТ/КТ (г, д) также наблюдается снижение уровня аккумуляции РФЛП в целевых очагах — положительная динамика

Fig. 1b. The condition after 4 cycles of PRRT with ^{177}Lu -DOTA-TATE. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-TATE on MIP reconstruction of the whole body (a) and combined PET/CT images in axial projections (b, c) show a decrease in the size of the pancreatic tumor (a, б — green arrows), retroperitoneal lymph nodes (a, б — blue arrows), and liver metastases (a, в — red arrows). The level of ^{68}Ga -DOTA-TATE accumulation in all lesions also decreased by 5–15 %. Post-therapy SPECT/CT scans (г, д) also show a decrease in the level of RFLP accumulation in the target lesions — positive dynamics

Важной отличительной особенностью клеток нейроэндокринных опухолей является их способность экспрессировать рецепторы к соматостатину (SSTR). Среди известных на сегодняшний день подтипов рецепторов к соматостатину (SSTR1–5) наибольшей диагностической значимостью обладает рецептор 2 подтипа (SSTR2), экспрессирующийся на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей в 80–90 % случаев [2], что сделало его мишенью для тераностики. За последние годы опубликован ряд работ, посвященных изучению различных РФЛП на основе альфа- и бета-излучателей в терапии НЭН различных локализаций.

РФЛП для ПРРТ включает в себя биологический вектор — пептид, являющийся аналогом соматостатина и имеющий сродство с SSTR, и бифункциональный хелатор DOTA, ковалентно связанный с биологической молекулой и образующий устойчивый комплекс с терапевтическим радионуклидом (рис. 2) [3].

Радионуклид лютеций-177 является активно изучаемым и применяемым терапевтическим β -излучающим радионуклидом с периодом полураспада 6,65 дней и максимальной энергией бета-частиц до 0,5 МэВ. Достаточно высокая линейная передача энергии способствует нерепарируемым

одно- и двунитевым разрывам ДНК и, соответственно, гибели опухолевых клеток. Пробег частиц в ткани составляет не более 1,6 мм при локализации значительного количества атомов радионуклида в непосредственной близости от опухолевой клетки, что обеспечивает избирательное уничтожение опухоли при минимальном повреждении окружающих тканей. Испускаемый при этом гамма-квант с энергией 208 кэВ (10,6 %) делает возможной его визуализацию на ОФЭКТ и выполнение дозиметрических измерений [4].

В 2017 г. опубликован результат первого рандомизированного исследования III фазы NETTER-1 [5] по сравнению ^{177}Lu -DOTATATE и высоких доз аналогов соматостатина у пациентов с ГЭП НЭН Grade (G) 1–2 ($\text{KI67} \leq 20\%$) с положительной экспрессией SSTR (≥ 2 баллов по шкале Креннинга — интенсивность накопления радиофармпрепарата в опухолевом очаге соответствует или превышает уровень накопления в паренхиме печени). Назначение ПРРТ было связано с достоверным улучшением медианы ВВП — 28,4 мес против 8,4 мес (95 % Доверительный интервал (ДИ), Отношение рисков (ОР) 0,21; 0,13–0,33; $p < 0,001$), а также с тенденцией к улучшению ОВ, медиана которой составила 48 мес против 36,3 мес (ОР 0,84; 95 % ДИ: 0,60–1,17,

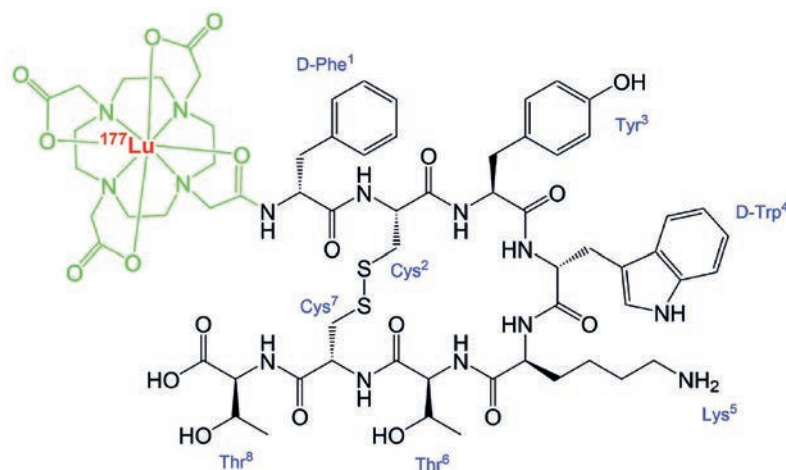


Рис. 2. Структурная формула препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$. Терапевтический радионуклид ^{177}Lu +хелатор DOTA+пептид (octreotate)

Fig. 2. Structural formula of the drug $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$. Therapeutic radionuclide ^{177}Lu + chelator DOTA + peptide (octreotate)

$p=0,30$). Отсутствие достоверных различий в ОВ вероятно было связано с перекрестом — 36 % пациентов в группе высоких доз аналогов соматостатина получили $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ в качестве последующих линий терапии. Наиболее тяжелыми нежелательными явлениями стали миелодиспластический синдром — 1,2 %, снижение почечной функции G3 — 1 % [6]. Результаты данного исследования привели к одобрению $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, US Food and Drug Administration) для лечения SSTR-позитивных ГЭП-НЭН [7].

Последующий крупный ретроспективный анализ, включивший 1048 пациентов, продемонстрировал эффективность $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ в терапии пациентов с НЭН различных локализаций, медиана ВБП составила 11 месяцев при НЭН легких, 20 мес при НЭН поджелудочной железы, 22 мес при НЭН тонкой кишки и 20 мес при НЭН других локализаций [8]. Высокая экспрессия SSTR наблюдается в 64–73 % НЭН G3 [9], что стало причиной изучения ПРРТ в терапии НЭН G3. В данной подгруппе пациентов основным предиктором ВБП стал уровень Ki67, в подгруппе с $\text{Ki67} \leq 55\%$ медиана ВБП составила 11 мес против 4 мес при $\text{Ki67} > 55\%$ [10]. Опираясь на результаты данного исследования порог $\text{Ki67} \leq 55\%$ стали использовать в последующих проспективных работах.

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы NETTER-2 оценивалась эффективность комбинации $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ с низкими дозами пролонгированного октреотида (30 мг каждые 28 дней) в первой линии терапии распространенных ГЭП НЭН G2–G3 ($\text{Ki67} 10\text{--}55\%$) по сравнению с высокими дозами пролонгированного октреотида (60 мг каждые 28 дней). Результаты исследования NETTER-2 продемонстрировали высокую частоту объективного ответа (ЧОО) в группе ПРРТ — 43 % против 9,3 % в группе контроля, а также ВБП —

медиана ВБП — 22,8 против 8,5 мес в контрольной группе, данные по ОВ не опубликованы [11]. Преимущество от назначения ПРРТ наблюдалось во всех подгруппах, при G2 медиана ВБП составила 29 мес против 13 мес, при G3 — 22 против 5,6 мес. Несмотря на критику исследования, обусловленной нестандартным вариантом лечения для группы контроля, в этом проспективном исследовании впервые показана высокая эффективность ПРРТ в группе G3.

Таким образом, эффективность ПРРТ $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ доказана в ряде проспективных исследований, в связи с чем данный метод лечения включен в качестве стандарта второй и последующих линий лечения больных с НЭН различных локализаций в рекомендациях NCCN, ESMO, AOP по лечению НЭН [12]. Однако данных по эффективности и безопасности препаратов $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ отечественного производства на данный момент нет, что и стало целью данного исследования.

Материалы и методы

Радиохимический синтез РФЛП $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

На основании данных А.А. Ларенкова и соавторов [13] нами был разработан эффективный метод синтеза препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$. При контроле качества радиохимическая чистота препарата на момент производства превышала 96 %. Согласно результатам проведенных доклинических исследований [14] готовая лекарственная форма (ГЛФ) РФЛП $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ производства циклотронной радиохимической лаборатории отдела радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина отвечала заявленным критериям функциональной пригодности, как РФЛП для лечения при опухолях с высокой экспрессией рецепторов к соматостатину подтипа 2 (SSTR2).

Критерии включения

В исследование включались пациенты от 18 лет с метастатическими нейроэндокринными неоплазиями вне зависимости от локализации, включая карциноиды легкого и средостения, феохромоцитому/параганглиому, метастазы НЭН из невыявленного первичного очага с индексом пролиферативной активности Ki-67 $\leq 55\%$ по данным биопсии давностью не более 24 месяцев, с признаками SSTR-позитивного заболевания по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, накопление диагностического РФЛП оценивалось по шкале Креннинга. Поглощение ^{68}Ga -DOTA-TATE таргетными очагами должно было превышать 2 балла. (0 — отсутствие avidности (меньше, чем пул крови); 1 — очень низкая avidность (эквивалентна пулу крови); 2 — avidность меньше или равна печени, но больше, чем пул крови; 3 — avidность выше, чем печень, но меньше, чем селезёнка; 4 — avidность равна или выше, чем селезёнка), с радиологически подтвержденным прогрессированием заболевания по критериям RECIST v1.1 на фоне ≥ 2 линий лекарственной терапии. Соматический статус пациентов должен был соответствовать 0–2 баллам по шкале ECOG или индексу Карновского $\geq 60\%$, ожидаемая продолжительность жизни должна была составлять ≥ 6 месяцев.

Пациенты имели адекватные показатели функции костного мозга — лейкоциты $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ≥ 90 г/л, билирубин общий $\leq 1,5$ -кратного увеличения от верхней границы нормы (ВГН) при отсутствии метастазов в печени и ≤ 3 при наличии метастазов в печени; АЛТ, АСТ $\leq 2,5$ -кратного увеличения от ВГН при отсутствии метастазов в печени и ≤ 5 при наличии метастазов в печени; уровень креатинина ≤ 150 ммоль/л или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофту—Голту ≥ 50 мл/мин. В данное исследование не включались пациенты с тяжелыми эндокринными нарушениями, такими как гормонально-активные опухоли — гастринома, инсулинома, ВИПома, синдром эктопической секреции АКТГ.

Режим лечения

Полный курс лечения включал 4 цикла ПРРТ РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE каждые 8–10 недель, вводимой активностью $6,5 \pm 1$ ГБк (отклонение 15%). После каждого введения РФЛП в течение 72 ч осуществлялось введение октреотида длительного действия 30 мг внутримышечно или ланреотида 120 мг подкожно каждые 4 недели, при выраженном карциноидном синдроме допускалось введение 40–60 мг октреотида длительного действия каждые 4 недели. После завершения курса ПРРТ те-

рапия пролонгированными формами октреотида продолжалась до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Сопроводительная терапия

В качестве антиэметической терапии за 30–60 мин до введения аминокислот и РФЛП внутримышечно вводился раствор ондансетрона 8 мг. В исследовании с нефропротективной целью использовался однодневный протокол защиты почек — введение раствора, содержащего 15–17 г лизина и 18–23 г аргинина, разведенных в 2 л физиологического раствора, начало введения осуществлялось за 30–60 мин до введения РФЛП и продолжалось в течение 4 ч.

Цели исследования и конечные точки

Первичными конечными точками исследования являлись частота ответа в виде контроля над заболеванием (отсутствие прогрессирования заболевания продолжительностью не менее 6 мес) и безопасность терапии. Вторичными конечными точками стали частота объективного ответа, ВВП (время со дня первого введения РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины) и ОВ (время со дня первого введения РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE до смерти от любой причины). Радиологическая оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась после 2 и 4 циклов ПРРТ по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE с использованием критериев шкалы RECIST v1.1. Частоту ответа мы оценивали как процент пациентов, имевших радиологический ответ по шкале RECIST v1.1 (сумма частичных и полных ответов).

Безопасность лечения мы оценивали каждые 2–12 недель в зависимости от этапа исследования (лечение или наблюдение) по данным лабораторных анализов, оценки общего статуса, ЭКГ. Токсичность, связанная с лечением, оценивалась в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений СТСАЕ v5.0.

Статистический анализ

Статистические расчеты были выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) — статистический пакет для обработки данных, разработанный компанией IBM (International Business Machines Corporation). Для анализа показателей выживаемости использовался метод Каплана—Майера.

Этика

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол кли-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов, вошедших в первичный анализ

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients included in the primary analysis

Характеристика	Количество (%)
Пол	
Мужчины	6 (54,5 %)
Женщины	5 (45,6 %);
Средний возраст	54 года (28–77)
ECOG	
0–1	9 (81,8 %)
2	2 (18,2 %)
Первичный очаг	
ЖКТ	6 (54,5 %)
Феохромоцитома/параганглиома	3 (27,3 %)
Легкие	1 (9,1 %)
НПО	1(9,1 %)
Медиана Ki-67	10 % (5–25 %)
Количество зон метастазирования	
1	1 (9,1 %)
2	3 (27,3 %)
3	7 (63,6 %)
Локализация отдаленных метастазов	
Кости	6 (54,5 %)
Печень	11 (100 %)
Легкие	9 (81,8 %)
Количество линий предшествующей терапии	
1	1 (9,1 %)
2	3 (27,3 %)
≥3	7 (63,6 %)
Сунитиниб	6 (54,5 %)
Эверолимус	11 (100 %)
Химиотерапия	9 (81,8 %)
Аналоги соматостатина	11 (100 %)

нического исследования утвержден на ученом совете №2 НИИ КиЭР от 04.03.2024 и одобрен на заседании локального этического комитета №3 от 28.03.2024.

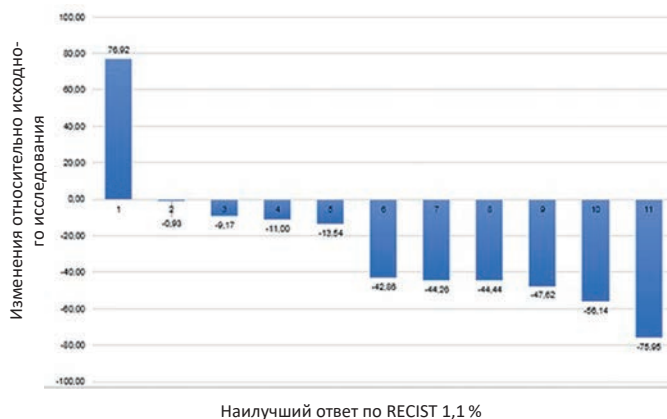


Рис. 3. Водопад глубины ответов на терапию (%)
Fig. 3. Waterfall plot of tumor response (%)

Результаты

Характеристики пациентов

В промежуточный анализ вошли 11 пациентов, получивших полный курс лечения, с периодом наблюдения >9 месяцев или закончивших лечение досрочно по причине прогрессирования или неприемлемой токсичности. Среди них 6 (54,5 %) мужчины и 5 (45,6 %) женщины. Средний возраст составил $54,0 \pm 6,5$ лет (диапазон 28–77).

Локализациями первичного очага стали: ГЭП — 6 (54,5 %), феохромоцитома/параганглиома — 3 (27,3 %), НЭН легких и метастазы НЭН из НПО по 1 случаю (9,1 %). Медиана Ki67 составила 10 % (5–25 %). Большинство пациентов имели ≥ 3 зон метастазирования (63,6 %). ECOG-статус был оценен как 0–1 в 9 случаях (81,8 %), как 2 в 2 случаях (18,2 %). В 64 % случаев пациенты получали ≥ 3 линий системной противоопухолевой терапии, все пациенты получали терапию эверолимусом (100 %), а химиотерапию — 9 пациентов (81,8 %). Данные демографических и клинических характеристик пациентов представлены в табл. 1.

Эффективность

Частота объективного ответа (ЧОО) составила 54,5 %, все ответы были частичные. Стабилизация заболевания была зарегистрирована в 36,4 %. Контроль над заболеванием ≥ 6 месяцев отмечен в 90,9 % случаев. Водопад ответов изображен на рис. 3, динамика нарастания глубины ответа на рис. 4.

Медиана ВБП и ОВ при медиане наблюдения 11,3 месяца не достигнуты (рис. 5, 6).

Безопасность

Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) у пациентов, получавших терапию РФЛП ^{177}Lu -

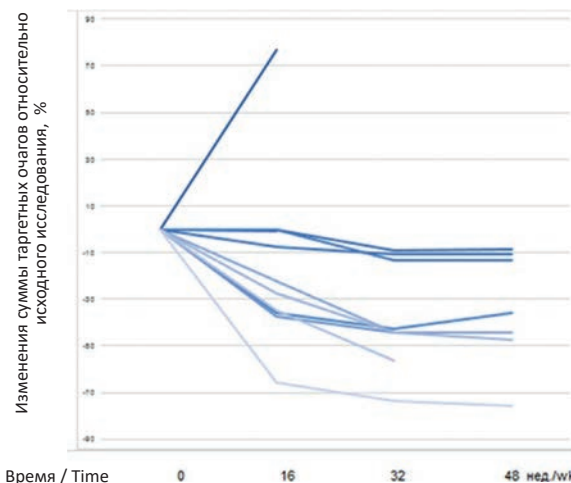


Рис. 4. Динамика ответа на терапию
Fig. 4. Dynamics of response to therapy

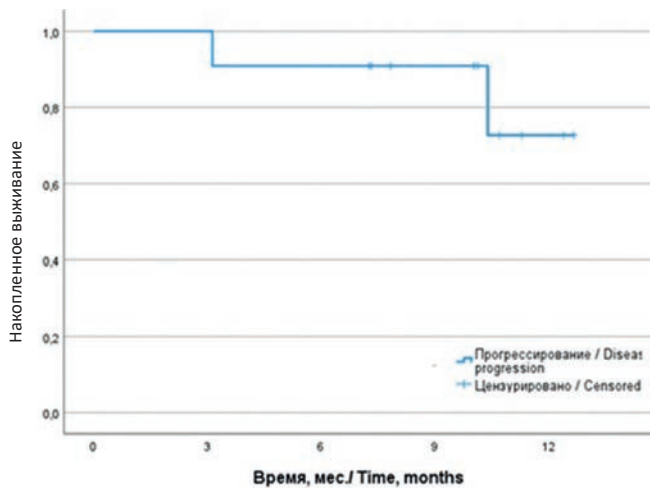


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 5. Progression-free survival

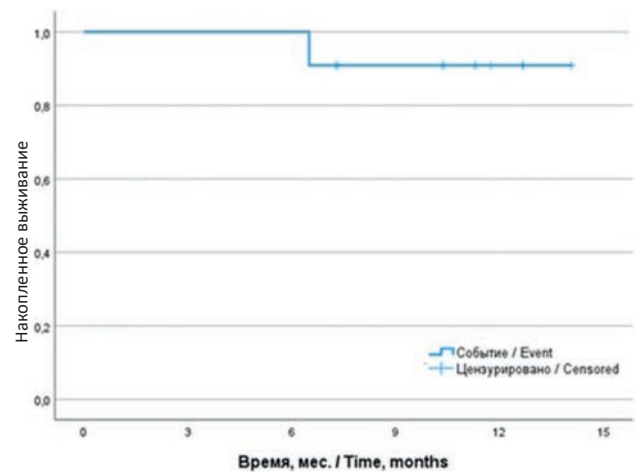


Рис. 6. Общая выживаемость
Fig. 6. Overall survival

DOTA-TATE, была слабость (90,9 %). Тошнота, описанная в регистрационном исследовании как наиболее частое НЯ [5, 6], в нашем исследовании была зарегистрирована в 36,4 % случаев и вероятнее всего была связана с инфузией аминокислот, поступающими одновременно с введением РФЛП, и разрешалась после окончания инфузии. Другие общие НЯ включали в себя диарею, лихорадку, миалгию, алопецию, все перечисленные НЯ носили 1–2 степень тяжести. Нежелательное явление 3–4 степени было представлено лейкопенией у 2 пациентов (18,2 %). Отмечено развитие серьезного нежелательного явления (СНЯ) у 1 пациента (9,1 %) — госпитализации с целью эвакуации плеврального выпота, данное СНЯ было связано с прогрессированием заболевания. Снижение почечной функции зарегистрировано не было (табл. 2).

Обсуждение

Пептид-рецепторная радионуклидная терапия РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, произведенным в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, обеспечила высокие показатели ЧОО и КЗ ≥6 мес у пациентов с НЭН различных локализаций с положительной экспрессией SSTR (накопление ⁶⁸Ga-DOTA-TATE в опухолевых очагах эквивалентно или выше фонового накопления в печени) — 54,5 и 90,9 % случаев соответственно. Медианы ВБП и ОВ при медиане наблюдения 11,3 мес не достигнуты. Терапия была безопасна, зарегистрировано 1 СНЯ, связанное с прогрессированием заболевания. Клинически значимая миелосупрессия была отмечена в 18,2 % случаев, а одновременное введение РФЛП с растворами аминокислот позволило профилактировать развитие нефротоксичности.

Таблица 2. Нежелательные явления
Table 2. Adverse events

Нежелательное явление	Все	1–2 степень	3–4 степень
Лейкопения	8(72,7 %)	6(54,5 %)	2(18,2 %)
Нейтропения	2(18,2 %)	2(18,2 %)	0
Фебрильная нейтропения	0	0	0
Лимфопения	8(72,7 %)	8(72,7 %)	0
Анемия	8(72,7 %)	8(72,7 %)	0
Тромбоцитопения	4(36,4 %)	4(36,4 %)	0
Слабость	10(90,9 %)	10(90,9 %)	0
Тошнота	4(36,4 %)	4(36,4 %)	0
Рвота	1(9,1 %)	1(9,1 %)	0
Диарея	3(27,3 %)	3(27,3 %)	0
Алопеция	4(36,4 %)	4(36,4 %)	0
Периферические отеки	0	0	0
Запоры	1(9,1 %)	1(9,1 %)	0
Приливы	0	0	0
Лихорадка	1(9,1 %)	1(9,1 %)	0
Снижение почечной функции	0	0	0
Миалгии/артралгии	1(9,1 %)	0(9,1 %)	0

Продемонстрированные результаты схожи с исследованиями NETTER-2 (ЧОО 43 %), OCLURANDOM (ЧОО 63 %). Небольшая выборка пациентов и медиана наблюдения не позволяют сравнить продолжительность ответов с литературными данными. В данной работе впервые продемонстрирована эффективность и безопасность российского РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE в терапии высокодифференцированных НЭН различных локализаций.

Заключение

Полученные данные промежуточного анализа клинического исследования I/II фазы по оценке эффективности ПРРТ РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE собственного производства в НИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина демонстрируют его эффективность и безопасность. Следующий анализ запланирован после завершения терапии и оценки эффекта у 20 пациентов.

Список литературы / References

- Weber WA, Barthel H, Bengel F, et al. What Is Theranostics? *J Nucl Med.* 2023;64(5):669-70. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265670>.
- Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, et al. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study. *Endocr J.* 2005;52(5):605-12. <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.605>.
- Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharmaceuticals.* 2019;12(3):114. <https://doi.org/10.3390/ph12030114>.
- Fani M, Good S, Maecke HR. Radiometals (non-Tc, non-re) and bifunctional labeling chemistry. In: *Handbook of Nuclear Chemistry.* Dordrecht; Heidelberg; London; New York: Springer (2011). p. 2143. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0720-2_45.
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376(2):125-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>.
- Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. NETTER-1 investigators. ^{177}Lu -Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-63. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00572-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00572-6).
- FDA Letter of Approval for LUTATHERA®. [(accessed on 23 April 2019)]; Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2018/208700Orig1s000ltr.pdf
- Naraev BG, Ramirez RA, Kendi AT, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Patients with Advanced Lung Carcinoids. *Lung Cancer.* 2019;20(3):376-92. <https://doi.org/10.1016/j.clnc.2019.02.007>.
- Евдокимова ЕВ, Артамонова ЕВ, Делекторская ВВ, Чемерис Г.Ю. НЭО G3 — новая подгруппа, новые подходы. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s1):16-18. Evdokimova EV, Artamonova EV, Delektorskaya VV, Chemeris GYu. NET G3: a new subgroup, new approaches. *Malignant Tumors.* 2021;3s1:16-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s1-16-18>.
- Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(3):67-77. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0400>.
- Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. NETTER-2 Trial Investigators. [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2024;403(10446):2807-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00701-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00701-3).
- Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли», 2025 г. Clinical guidelines “Neuroendocrine tumors”, 2025. (In Russ.). https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/04/kr-neo-nejroendokrijnye_nps.pdf
- Larenkov A, Mitrofanov I, Rakhimov M. Improvement of End-of-Synthesis Radiochemical Purity of ^{177}Lu -DOTA-PS-MA-Ligands with Alternative Synthesis Approaches: Conversion Upswing and Side-Products Minimization. *Pharmaceutics.* 2024;16(12):1535. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121535>.
- Смирнова АВ, Григорьева ЕЮ, Кульбачевская НЮ и др. Доклиническая оценка параметров биораспределения отечественного радиофармацевтического препарата ^{177}Lu -DOTA-TATE в органах желудочно-кишечного тракта крыс *in vivo* и *ex vivo*. В сборнике «Материалы 49-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Гастроэнтерология: настоящее и будущее» 2–4 марта 2023 г. 2023;25:55. Smirnova AV, Grigorieva EYu, Kulbachevskaya NYu, et al. Preclinical evaluation of biodistribution parameters of the domestic radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTA-TATE in the gastrointestinal tract of rats *in vivo* and *ex vivo*. In: *Proceedings of the 49th session of the Central Research Institute of Gastroenterology “Gastroenterology: Present and Future,” 2023.* 2023; 25:55. (In Russ.).

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Olga D. Baranova, <https://orcid.org/0000-0001-7548-9056>
Aleksander S. Krylov, <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>
Yaroslav A. Zhulikov, <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>
Elena V. Artamonova, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>
Alla A. Markovich, <https://orcid.org/0000-0002-5548-1724>
Daria V. Likhosherstova, <https://orcid.org/0000-0002-9409-6036>
Aleksander V. Filimonov, <https://orcid.org/0009-0001-6694-9564>
Pavel E. Tulin, <https://orcid.org/0000-0001-7226-5129>
Boris I. Dolgushin, <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>
Ivan S. Stilidi, <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось. Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 27.09.2025.

Принята к публикации: 28.10.2025.

Опубликована online: 26.12.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 27.09.2025.

Accepted for publication: 28.10.2025.

Published online: 26.12.2025.