

Ретроспективный анализ эффективности аналогов соматостатина в лечении метастатической феохромоцитомы/параганглиомы. Клиническое наблюдение успешного назначения октреотида пролонгированного действия

Я. А. Жуликов¹, Е. И. Коваленко¹, К. Н. Галанова², А. Н. Тятюшкина², Е. В. Евдокимова¹,
А. А. Маркович¹, В. Ю. Бохян^{1, 2}, М. М. Габрва¹, О. А. Мартынова¹, В. В. Делекторская¹,
В. А. Горбунова¹, Е. В. Артамонова^{1, 2, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Феохромоцитома (ФХ) и параганглиома (ПГ) относятся к нейроэндокринным неоплазиям и имеют высокую частоту экспрессии рецепторов соматостатина (SSTR). Эффективность аналогов соматостатина при ФХ/ПГ остается малоизученной, несмотря на отсутствие доказательной базы, данные препараты внесены в международные рекомендации NCCN в качестве возможной опции лечения. Целью данного исследования стало изучение эффективности аналогов соматостатина в лечении ФХ/ПГ.

Материалы и методы. В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациенты старше 18 лет с позитивной экспрессией SSTR2A и/или SSTR5 или с накоплением ⁶⁸Ga-DOTATATE, получившие аналоги соматостатина (октреотид пролонгированного действия или ланреотид) в первой линии терапии метастатической ФХ/ПГ с апреля 2020 по сентябрь 2023 г.. В исследование включены 8 пациентов: 6 мужчин (75%) и 2 женщины (25%). У всех пациентов наблюдалась положительная экспрессия SSTR2A при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании и положительное накопление радиофармпрепарата на ПЭТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE. У 4 пациентов (50%) была ФХ, у 4 (50%) – ПГ. У 1 (12,5%) пациента была выявлена мутация SDHB. У 4 пациентов (50%) наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне динамического наблюдения перед началом терапии аналогами соматостатина. Объективный ответ не был достигнут ни у одного пациента (0%). Однако у всех пациентов наблюдался контроль болезни ≥ 6 мес. У 2 (33,3%) из 6 наблюдалось снижение секреции метанефринов/норметанефринов на ≥ 50%. Медиана ВВП составила 21,57 мес (95% ДИ 14,95–28,19).

Заключение. Опираясь на полученные нами результаты, мы рекомендуем рассматривать назначение аналогов соматостатина в 1-й линии у пациентов с индолентным течением заболевания, небольшой распространенностью, прогрессирующих на фоне динамического наблюдения. Влияние пролонгированных форм аналогов соматостатина на секрецию катехоламинов требует дальнейшего изучения на проспективной когорте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома, параганглиома, аналоги соматостатина, октреотид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Retrospective Analysis of the Effectiveness of Somatostatin Analogs in the Treatment of Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma. A Clinical Case on the efficacy of long-acting release octreotide

Y. A. Zhulikov¹, E. I. Kovalenko¹, K. N. Galanova², A. N. Tyatyushkina², E. V. Evdokimova¹,
A. A. Markovich¹, V. Yu. Bokhyan¹, M. M. Gabrva¹, O. A. Martynova¹, V. V. Delektorskaya¹,
V. A. Gorbunova¹, E. V. Artamonova^{1, 2, 3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Pheochromocytoma (PC) and paraganglioma (PG) are neuroendocrine neoplasms and are characterized by a high frequency of somatostatin receptor (SSTR) expression. The efficacy of somatostatin analogues in PC/PG remains poorly studied, despite the lack of evidence base, these drugs are included in the international NCCN recommendations. The aim of this study was to investigate the effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of PC/PG.

Materials and methods. This retrospective single-center study included patients older than 18 years with positive expression of SSTR2A and/or SSTR5 or with accumulation of ⁶⁸Ga-DOTATATE who received somatostatin analogs (octreotide-depo or lanreotide) at the first line of treatment for metastatic PC/PG from April 2020 to September 2023.

Results. The study included 8 patients, 6 male (75%) and 2 female (25%). All patients had positive SSTR2A expression and accumulation on ⁶⁸Ga-DOTATATE PET. Half patients (N=4, 50%) had pheochromocytoma and half (N=4, 50%) paraganglioma. SDHB mutation was detected in 1 (12.5%) patient. Four patients (50%) had disease progression on follow-up before starting therapy with somatostatin analogues. No objective response was achieved (0%). However, all patients had disease control ≥ 6 months. Two (33.3%) of 6 had a ≥ 50% decrease in metanephrine/normetanephrine secretion. Median PFS was 21.57 months. (95% Confidence Interval 14.95–28.19).

Conclusion. Based on our findings, we recommend considering somatostatin analogs as a first-line treatment option for patients with indolent disease course and low tumor burden who demonstrate progression during active surveillance. The impact of long-acting somatostatin analogs on catecholamine secretion warrants further investigation in a prospective cohort.

KEYWORDS: pheochromocytoma, paraganglioma, somatostatin analogs, octreotide.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Введение

Феохромоцитомы (ФХ) и параганглиомы (ПГ) согласно 4-му пересмотру классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относятся к нейроэндокринным неоплазиям [1, 2]. Однако ФХ/ПГ имеют отличительный от нейроэндокринных опухолей (НЭО) другой локализации профиль молекулярно-генетических нарушений [3]. Около 30–40% всех ФХ/ПГ связаны с наследственным синдромом [4, 5]. Приблизительно половина всех случаев наследственно-обусловленных ФХ/ПГ развиваются при трех семейных синдромах: болезни фон Хиппеля–Линдау (VHL), множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН-2) и синдроме наследственных параганглиом 4-го типа (SDHD, SDHAF2 (SDH5), SDHC, SDHB, SDHA). При множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) и нейрофиброматозе 1-го типа (NF1) ФХ/ПГ встречаются значительно реже (около 1%) [6].

Результаты последнего пангеномного анализа 2017 г., проведенного группой TCGA (The Cancer Genome Atlas), включившей данные 173 пациентов с ФХ/ПГ, на основании экспрессионного профиля позволили выделить 3 кластера с уникальными биологическими и патогенетическими характеристиками [7]. К кластеру 1 (клеточной псевдогипоксии) относятся опухоли с мутациями в генах, кодирующих белки цикла Кребса (ЦК) [1a кластер] и VHL/EPAS-1 [1b кластер]. Наличие данных мутаций приводит к псевдогипоксическому состоянию, гиперметилированию и неоангиогенезу [7–13]. Опухоли 1a кластера характеризуются наиболее агрессивным течением и составляют 50–60% всех метастатических ФХ/ПГ [7, 12]. Кластер 2 (сигнальных киназных путей) включает как герминальные, так и соматические мутации в генах RET, NF1, MAX, TMEM127 и HRAS, ведущие к активации тирозинкиназных рецепторов, дисрегуляции MEK/ERK и mTOR сигнальных путей, пролиферации опухолевых клеток [7, 13]. Данные опухоли имеют наиболее благоприятный прогноз и составляют 4% от всех случаев метастатических ФХ/ПГ [7]. Кластер 3 связан с активацией Wnt-сигнального пути и характеризуется наличием соматических мутаций CSDE1 и MAML3, данный кластер связан с агрессивным течением и высокой частотой метастазирования [7, 14].

ФХ/ПГ, как и другие НЭН, в большинстве случаев экспрессируют рецепторы соматостатина (SSTR): по разным данным, 50–75% всех ФХ/ПГ имеют экспрессию SSTR 2A типа и 64% – SSTR 3 [15]. Пептидорецепторная терапия (PRRT), направленная на SSTR, показала свою высокую эффективность в лечении метастатической ФХ/ПГ в нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях II фазы [16–24]. Частота контроля заболевания, по различным данным, составляет 70–100%, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 13–38 мес [16–24].

Эффективность аналогов соматостатина при ФХ/ПГ остается малоизученной. На данный момент опубликованы 2 небольшие работы, сообщившие о 6 и 17 пациентах с метастатической ФХ/ПГ, получивших аналоги соматостатина. Частота контроля болезни составила 100%, медиана ВБП – 42 мес. Пациенты со спорадическими формами ФХ/ПГ имели значительно более длительный период контроля заболевания, медиана ВБП не достигнута против 31 мес при наличии герминальных мутаций [26, 27]. Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы, данные препараты внесены в международные рекомендации NCCN в качестве возможной опции лечения, что экстраполировано из работ по лечению НЭО других локализаций и может выглядеть необоснованно с учетом описанных выше молекулярно-генетических особенностей ФХ/ПГ [25].

Целью данной работы стало изучение эффективности аналогов соматостатина в первой линии терапии метастатической ФХ/ПГ.

Материалы и методы

В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациенты старше 18 лет, получившие аналоги соматостатина (октреотид пролонгированного действия или ланреотид) в первой линии терапии метастатической ФХ/ПГ с апреля 2020 по сентябрь 2023 г. Все блоки были пересмотрены в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Перед началом лечения всем пациентам выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с антителами к SSTR 2A (антитела Epitomic, моноклональные кроличьи, клон EP149, разведение 1:100), SSTR 5 (антитела abcam, моноклональные кроличьи, клон UMB-5, разведение 1:100), результат оценивался как положительный при экспрессии 2+ или 3+ ($\geq 5\%$ клеток с умеренной интенсивностью окрашивания). Индекс Ki67 определяли как процент положительно окрашенных клеток в зонах наибольшей пролиферативной активности при учете 500–2000 клеток. У 6 пациентов (75%) был определен статус SDHB методом ИГХ (антитела SIGMA, моноклональные кроличьи, клон HPA002868, разведение 1:1000).

Всем пациентам перед началом лечения выполнялось комплексное обследование – компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастом и позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -DOTATATE. Также определяли фракционированные метанефрин и норметанефрин суточной мочи (для сбора использовалась емкость с консервантом – лимонная кислота) или крови, хромогранин А крови. При превышении верхней границы нормы этих показателей далее продолжался их контроль каждые 3 месяца.

Аналоги соматостатина (октреотид пролонгированного действия или ланреотид) назначали пациентам с положительной экспрессией SSTR 2A/SSTR 5 и/или при накоплении ⁶⁸Ga-DOTATATE.

Оценка эффективности терапии проводилась по критериям RECIST 1.1, также нами был оценен маркерный ответ, который был определен как снижение норметанефрина и метанефрина

Таблица 1
Характеристики пациентов

Характеристика	n	%
Пол		
Мужской	6	75,0
Женский	2	25,0
Средний возраст	48,2±5	(21–59)
ECOG		
0	6	75,0
1	2	25,0
Гистологическое заключение		
Феохромоцитома	4	50,0
Параганглиома	4	50,0
Ki67		
Средний	6,10±1%	
Медиана	7% (2–10%)	
<10%	7	87,5
≥10%	1	12,5
SDHB		
wt	5	62,5
mut	1	12,5
Нет данных	2	25,0
Гиперсекреция		
Метанефрины	2	25,0
Норметанефрины	4	50,0
Не секретирует	2	25,0
Исходная стадия		
I–III	6	75,0
IV	2	25,0
Количество зон метастазирования		
1	6	75,0
2	2	25,0
≥3	0	0,0
Метастазы в печени		
Да	1	12,5
Нет	7	87,5
Метастазы в легких		
Да	4	50,0
Нет	4	50,0
Метастазы в костях		
Да	6	75,0
Нет	2	25,0
Данные за прогрессирование заболевания на фоне динамического наблюдения перед началом терапии		
Да	4	50,0
Нет	4	50,0
Режим терапии		
Октреотид пролонгированного действия	7	87,5
Ланреотид	1	12,5
Герминальные мутации		
SDHB	1	12,5
NF1	1	12,5
VHL	1	12,5

на ≥50% от исходного уровня. Для оценки показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) использовался метод Каплана–Майера.

Все расчеты были выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 26.0.

Результаты

В исследование включено 8 пациентов, из них 6 (75%) мужчин и 2 (25%) женщины. Средний возраст составил 48,2±5 лет (21–59). У 6 (75%) наблюдалась гиперсекреция катехоламинов – 4 (50%) норметанефрина и 2 (25%) метанефрина, эти пациенты включены в анализ биохимического ответа на лечение. Все пациенты имели небольшую распространенность заболевания – 1–2 зоны метастазирования, только у 1 (12,5%) определялись метастазы в печени. Половина пациентов (n=4, 50%) имели метастазы в легких и 75% (n=6) в костях. У всех пациентов ECOG-статус был расценен как 0–1. В 4 случаях (50%) на фоне динамического наблюдения перед началом терапии аналогами соматостатина наблюдалось прогрессирование заболевания, медиана ВБП на фоне динамического наблюдения перед назначением аналогов соматостатина составила 15,6 мес (95% ДИ 8,45–22,75). В 4 случаях (50%) терапия была назначена при первом выявлении отдаленных метастазов ФХ/ПГ.

У всех пациентов наблюдалась положительная экспрессия SSTR 2A (100%), ни у одного пациента не наблюдалось экспрессии SSTR 5 (0%). Также у всех пациентов наблюдалось накопление радиофармпрепарата на ПЭТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE. У 4 пациентов (50%) диагностирована ФХ, у 4 (50%) – ПГ. Герминальные мутации в гене SDHB были определены в 6 (75%) случаях, из них в 1 (12,5%) была выявлена мутация. У 1 пациента (12,5%) наблюдалась герминальная мутация NF1, у 1 (12,5%) VHL. Медиана Ki67 составила 7% (2–10%).

Октреотид пролонгированного действия получили 7 пациентов (87,5%), ланреотид – 1 (12,5%). Подробная характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Объективный ответ не был достигнут ни у одного пациента (0%). Однако контроль болезни ≥6 мес наблюдался у всех пациентов. У 7 из 8 пациентов время наблюдения составило >12 мес, из них у 6 (85,71%) наблюдался контроль болезни ≥12 мес.

У 2 (33,3%) из 6 наблюдалось снижение секреции метанефрина/норметанефрина на ≥50% (табл. 2).

Таблица 2
Оценка эффективности терапии по RECIST 1.1

Наилучший ответ	Аналоги соматостатина (n= 8)	
	n	%
Прогрессирование	0	0
Стабилизация	8	100
Частичный ответ	0	0
Полный ответ	0	0
Объективный ответ	0	0
Контроль болезни ≥6 мес	8	100
Уменьшение метанефрина/норметанефрина ≥50%	2	33,33

При медиане наблюдения 17,02 мес медиана ВВП составила 21,57 мес (95% ДИ 14,95–28,19) (рис. 1).

Медиана ОВ не была достигнута (рис. 2), за время наблюдения смерть наблюдалась у 1 человека (12,5%).

Клиническое наблюдение

Пациент N 55 лет в феврале 2019 г. обратился к терапевту по месту жительства с жалобами на эпизоды повышения артериального давления (АД) до 210/100, при дообследовании выявлена опухоль левого надпочечника 5,5×4,3 см. Кортизол после малой дексаметазоновой пробы 32 нмоль/л (норма <50), норметанефрин суточной мочи 21455 мкг/сут (норма <451), метанефрин суточной мочи 269 мкг/сут (норма <261). После предоперационной подготовки доксазолином в апреле 2019 г. выполнена лапароскопическая адреналэктомия слева. Гистологическое заключение – феохромоцитомы, размер опухолевого узла 5,8×4 см, Ki67 5%. По данным ИГХ – SSTR2A 2+, SSTR5 0, SDHB wt.

В сентябре 2020 г. (через 18 мес) отметил возобновление эпизодов повышения АД до 180/100. По данным внепланового контрольного обследования – КТ-органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастом – выявлено поражение ретрокуральных и забрюшинных л/у (рис. 2). Выполнено ПЭТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE,

дополнительно обнаружено метастатическое поражение костей. Норметанефрин суточной мочи 1686 мкг/сут (норма <451; 3,73 верхних границ нормы [ВГН]), хромогранин А сыворотки крови 653 мкг/л (норма <100; 6,5 ВГН).

С декабря 2020 г. начата терапия октреотидом-депо 30 мг внутримышечно каждые 28 дней, сопутствующая терапия – доксазолин 4 мг в сутки, деносумаб 120 мг подкожно каждые 28 дней. Наилучший ответ – стабилизация (–11,1% по RECIST 1.1, рис. 3), через 6 мес от начала терапии наблюдалось снижение норметанефрина суточной мочи до 811 мкг/сутки (1,8 ВГН; –51,9% от исходного значения) и хромогранина А сыворотки крови до 272 мкг/л (2,7 ВГН; –58,3% от исходного значения).

В апреле 2022 г. (через 17 мес) зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в костях, увеличение размера ранее определявшихся очагов в забрюшинных, ретрокуральных лимфоузлах. Норметанефрин суточной мочи 4973 мкг/сут (11 ВГН), хромогранин А плазмы крови 949 мкг/л (9,5 ВГН).

С мая 2022 г. начата терапия темозоломидом в метронном режиме 75 мг/м² внутрь 1–21-й дни + октреотид-депо 40 мг в/м, цикл 28 дней. Наилучший ответ – стабилизация (–10,3%), наблюдалось снижение норметанефрина суточной мочи до 2752 (6,1 ВГН; –44,7% от исходного значения), хромогранина А плазмы крови до 540 (5,4 ВГН; –43,1% от исходного значения). Прогрессирование заболевания от 07.2023 (14 мес): новые метастазы в кости, легкие, рост

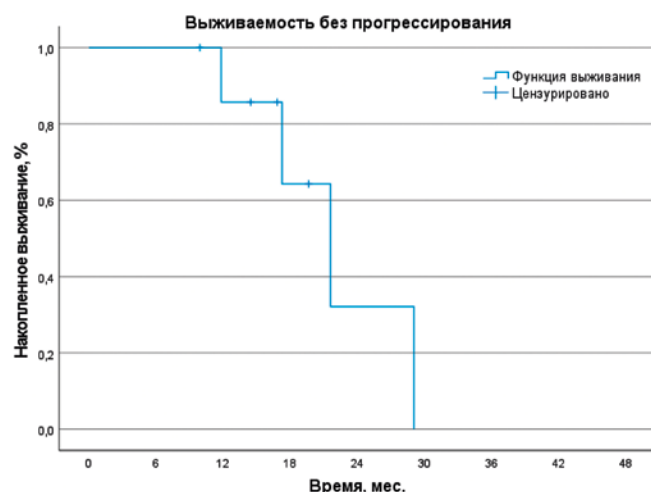


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования

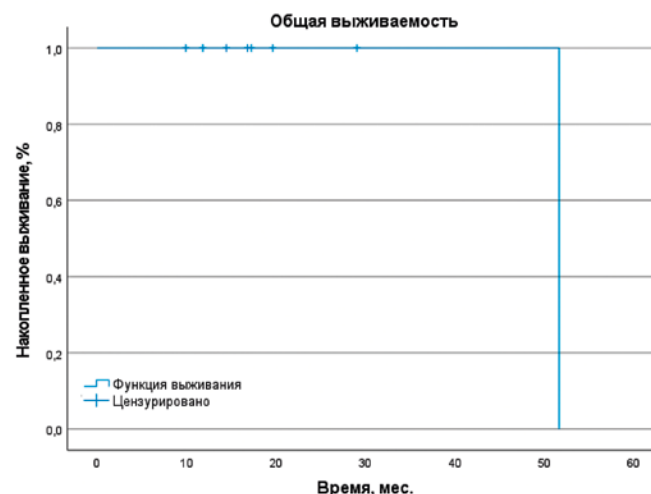


Рисунок 2. Общая выживаемость

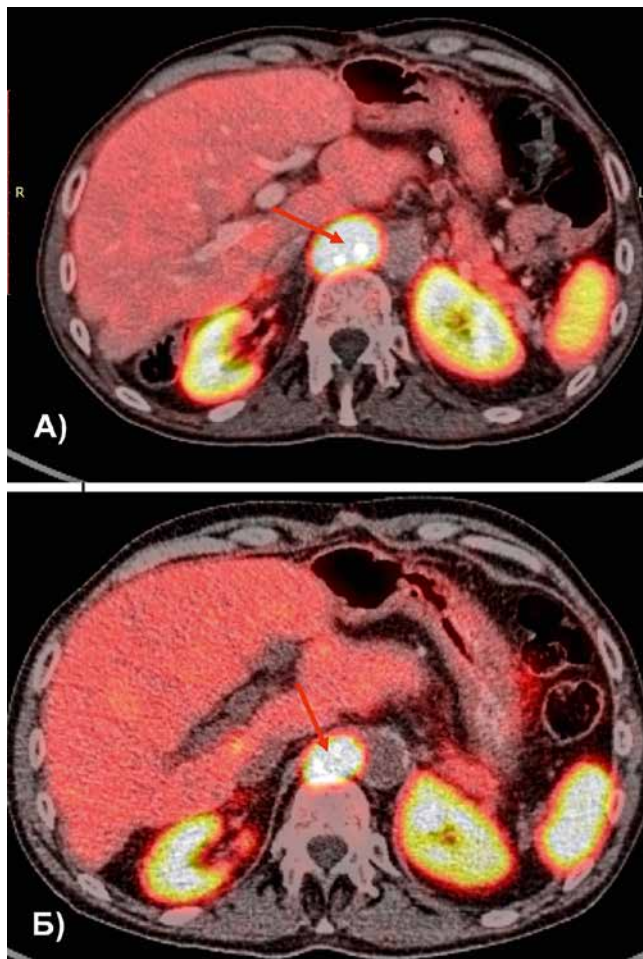


Рисунок 3. А) ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATATE от 11.2020 (размер л/у 3,7×2,7); Б) ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATATE от 07.2021 (размер л/у 3,3×2,4 см)



Рисунок 4. Хронология клинического случая

ранее определяемых узлов. Болевой синдром, обусловленный метастатическим поражением Th10. В августе 2023 г. лучевая терапия на Th10, Th1,2. РОД 6 Гр, СОД 30 Гр.

С сентября 2023 г. терапия 3-й линии – сунитиниб 37,5 мг внутрь ежедневно + октреотид-депо 40 мг в/м. Наилучший ответ – стабилизация (последнее обследование в марте 2024 г.).

Таким образом, назначение октреотида-депо в первой линии терапии позволило достичь длительного контроля заболевания – 17 мес, биохимического ответа и контроля симптомов у пациента с метастатической ФХ (рис. 4).

Обсуждение

Назначение аналогов соматостатина в первой линии терапии метастатической феохромоцитомы/параганглиомы (ФХ/ПГ) в нашем исследовании позволило достичь контроля заболевания продолжительностью ≥ 6 мес у всех пациентов ($n=8$; 100%). Все пациенты имели удовлетворительный функциональный статус (ECOG 0–1) и небольшую распространенность заболевания: у 87,5% было поражение 1–2 зон, и лишь в одном случае выявлены метастазы в печени (12,5%).

Полученные результаты сопоставимы с данными ретроспективного исследования Kolasińska-Ćwikła и соавт., в которое включено 17 пациентов, контроль заболевания ≥ 6 мес также зафиксировал 100% случаев, а медиана времени до прогрессирования составила 42 мес [28]. При этом, несмотря на сходные показатели по частоте и продолжительности контроля заболевания, данные о биохимическом ответе значительно различаются. В исследовании Kolasińska-Ćwikła и соавт. не было зафиксировано значимого снижения секреции катехоламинов на фоне терапии аналогами соматостатина, более того, большинство пациентов имели биохимическое прогрессирование, тогда как в нашем исследовании биохимический ответ (снижение уровня метанефринов/норметанефринов $\geq 50\%$) наблюдался у 33,3% пациентов с исходной гиперсекрецией.

В нашей более ранней работе, посвященной оценке эффективности химио- и таргетной терапии в первой линии у пациентов с метастатической ФХ/ПГ, включенные пациенты имели более выраженную распространенность заболевания: висцеральные метастазы были зарегистрированы более чем у 90%. Частота объективного ответа в обеих группах составила 11%, биохимического ответа – 35%, медиана времени до прогрессирования – 12 мес [29]. При непрямом сравнении показатели биохимического ответа при

использовании аналогов соматостатина и химио-/таргетной терапии оказались сопоставимыми, при этом аналоги соматостатина имеют более благоприятный профиль безопасности. Наличие разногласий в литературных данных относительно влияния аналогов соматостатина на гормональную активность подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса в рамках проспективных исследований.

Следует отметить, что у половины пациентов (50%, $n=4$) в данном исследовании перед назначением аналогов соматостатина наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне динамического наблюдения, тогда как у остальных (50%, $n=4$) лечение начиналось сразу после выявления отдаленных метастазов. Согласно данным французской когорты Hescot et al., у 46% пациентов с метастатической ФХ/ПГ отсутствует прогрессирование в течение первого года наблюдения, что ставит под сомнение необходимость немедленного назначения любого системного лечения, включая аналоги соматостатина у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0–1) и небольшой распространенностью заболевания при первом выявлении отдаленных метастазов [28]. Однако проведение рандомизированных исследований по сравнению стратегии наблюдения и назначения аналогов соматостатина в данной популяции затруднено ввиду редкости патологии.

С учетом полученных нами данных, аналоги соматостатина могут рассматриваться в качестве терапии первой линии у пациентов с индолентным течением заболевания, небольшой распространенностью заболевания и прогрессированием на фоне динамического наблюдения. Влияние пролонгированных форм аналогов соматостатина на секрецию катехоламинов требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Список литературы / References

1. Fernandez-Cruz L, Puig-Domingo M, Halperin I, et al. Pheochromocytoma. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2004; 93: 302–309.
2. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*. 2017; 28 (3): 213–227. DOI: 10.1007/s12022-017-9484-5
3. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14 (2): 108–119. DOI: 10.1038/nrc3648
4. Burnichon N, Vescovo L, Amar L, et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2011; 20 (20): 3974–3985. DOI: 10.1093/hmg/ddr324
5. Turin CG, Crenshaw MM, Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: germline genetics and hereditary syndromes. *Endocr Oncol*. 2022 Jun 28; 2 (1): R65–R77. DOI: 10.1530/EO-22-0044. PMID: 37435466; PMCID: PMC 10259326.
6. Burnichon N, Vescovo L, Amar L, et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2011; 20 (20): 3974–3985. DOI: 10.1093/hmg/ddr324
7. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022 Mar 9; 43 (2): 199–239. DOI: 10.1210/endo/brab019. Erratum in: *Endocr Rev*. 2021 Dec 14; Erratum in: *Endocr Rev*. 2021 Dec 14. PMID: 34147030; PMCID: PMC 8905338.

8. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014; 23: 2440–2446.
9. Lefouze E, Martinelli C, Loriai C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell.* 2013; 23: 739–752.
10. Cascon A, Comino-Mendez I, Curras-Freixes M, et al. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107: pii djv053 DOI: 10.1093/jnci/djv053
11. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, et al. Succinylated TCACycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolylhydroxylase. *Cancer Cell.* 2005; 7: 77–85.
12. Hoekstra AS, Bayley JP. The role of complex II in disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1827 (5): 543–551. DOI: 10.1016/j.bbabi.2012.11.005
13. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell.* 2017; 31: 181–193.
14. Gupta G, Pacak K, Committee AAS. Precision Medicine: An Update on Genotype/Biochemical Phenotype Relationships in Pheochromocytoma/Paraganglioma Patients. *Endocr Pract* 2017; 23: 690–704.
15. Leijon H, Remes J, Hagström J, et al. Variable somatostatin receptor subtype expression in 151 primary pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Pathol.* 2019 Apr; 86: 66–75. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.11.020. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30529752; PMCID: PMC8192062.
16. Nastos K, Cheung VTF, Toupanakis C, et al. Peptide Receptor Radionuclide Treatment and (131I)-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive pheochromocytomas and paragangliomas. *J Surg Oncol.* 2017 Mar; 115 (4): 425–434. DOI: 10.1002/jso.24553. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28166370.
17. Zandee WT, Brabander T, Blažević A, et al. Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1; 104 (4): 1336–1344. DOI: 10.1210/je.2018-01991. PMID: 30566620.
18. Forrer F, Riedweg I, Maacke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Dec; 52 (4): 334–40. Epub 2008 May 16. PMID: 18480742.
19. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1; 102(9):3278–3287. DOI: 10.1210/je.2017-00816. PMID: 28605448.
20. Imhof A, Brunner P, Marinček N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (17): 2416–2423.
21. Vyakaranam AR, Crona J, Norlen O, et al. Favorable outcome in patients with pheochromocytoma and paraganglioma treated with (177) Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (7): 909. DOI: 10.3390/cancers11070909
22. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91 (6): 718–727.
23. Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant 177Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas. *EJNMMI Res.* 2019; 9 (1): 13.
24. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (10): 2112–2137.
25. NCCN Guidelines Version 1.2023 Neuroendocrine and Adrenal Tumors.
26. Fischer A, Kloos S, Maccio U, et al. Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma: Somatostatin Receptor 2 Expression, Genetics, and Therapeutic Responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18; 108 (10): 2676–2685. DOI: 10.1210/clinem/dgad166. PMID: 36946182; PMCID: PMC10505550.
27. Kolańska-Cwikła A.D., M. Peczkowska M., Michałowska I., Pałucki J., Roszkowska-Purska K., Cichoż A., Samsel R., Cwikła J.B. 1151P – Biochemical and radiological efficacy of systemic lanreotide therapy of patients with advanced, unresectable, non-metastatic paraganglioma/pheochromocytoma (PPGL) sporadic and hereditary. *Annals of Oncology.* 2024; 35 (suppl_2): S749–S761. DOI: 10.1016/jannonc/annonc1598
28. Hescol S, Lebloulloux S, Amar L, et al. One-year progression-free survival of therapy-naïve patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct; 98 (10): 4006–12. DOI: 10.1210/jc.2013-1907. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23884775.
29. Zhulikov Y. A., Kovalenko E. I., Galanova K. N., et al. Efficacy of chemotherapy and targeted therapy for metastatic pheochromocytoma / paraganglioma: retrospective analysis. *Malignant tumours.* 2024; 14 (3): 18–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-016>

Вклад авторов. Жуликов Я. А. – консультация, ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи; Коваленко Е. И. – консультация, ведение пациентов, написание статьи; Галанова К. Н. – ведение регистра данных; Тятюшкина А. Н. – ведение регистра данных; Евдокимова Е. В. – ведение пациентов и регистра данных; Маркович А. А. – консультация и амбулаторное обследование пациентов; Бохан В. Ю. – хирургическое лечение пациентов; Габрва М. М. – хирургическое лечение пациентов; Мартынова О. А. – просмотр гистологических препаратов; Делекторская В. В. – просмотр гистологических препаратов; Горбунова В. А. – консультация пациентов, написание статьи; Артамонова Е. В. – главный исследователь, консультация пациентов, написание статьи.

Author contributions. Y. A. Zhulikov – patient consultation and management, registry development, data analysis, manuscript writing; E. I. Kovalenko – patient consultation and management, manuscript writing; K. N. Galanova – registry management; A. N. Tyatyushkina – registry management; E. V. Evdokimova – patient management and registry maintenance; A. A. Markovich – patient consultation and outpatient evaluation; V. Y. Bokhyan – surgical treatment of patients; M. M. Gabrava – surgical treatment of patients; O. A. Martynova – histological slide review; V. V. Delektorskaya – histological slide review; V. A. Gorbunova – patient consultation, manuscript writing; E. V. Artamonova – principal investigator, patient consultation, manuscript writing.

Статья поступила / Received 14.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2025
Принята в печать / Accepted 07.04.2025

Сведения об авторах

Жуликов Ярослав Андреевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: yarikhzhulikov@gmail.com. SPIN-код: 4878-0062. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1)¹. E-mail: e.i.kovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Галанова Кристина Николаевна, ординатор по специальности «онкология»². E-mail: kris16199@yandex.ru ORCID: 0009-0009-2088-1865

Тятюшкина Анна Николаевна, ординатор по специальности «онкология»². E-mail: rabotaivsetakoe@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3545-8682

Евдокимова Екатерина Владимировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: ekaterinagalainovna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1)¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Бохан Ваган Юрькович, д.м.н., зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения (эндокринной онкологии) № 5¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ². E-mail: b.vagan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9066-5190

Габрва Мераб Мерабович, врач-онколог отделения хирургических методов лечения (эндокринной онкологии) № 5¹. E-mail: gabromm@icloud.com. ORCID: 0000-0003-3629-8438

Мартынова Ольга Андреевна, врач-патологоанатом¹. E-mail: martynova-olga-s@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9177-3388

Делекторская Вера Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-патологоанатом¹. E-mail: delektorskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., проф., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1)¹. E-mail: veragourbounova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1)¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Жуликов Ярослав Андреевич. E-mail: yarikhzhulikov@gmail.com

About authors

Zhulikov Yaroslav A., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1 of Dept of Drug Treatment¹. E-mail: yarikhzhulikov@gmail.com. SPIN-code: 4878-0062. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹. E-mail: e.i.kovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Galanova Kristina N., resident in oncology². E-mail: kris16199@yandex.ru. ORCID: 0009-0009-2088-1865

Tyatyushkina Anna N. resident in oncology². E-mail: rabotaivsetakoe@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3545-8682

Evdokimova Ekaterina V., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1 of Dept of Drug Treatment¹. E-mail: ekaterinagalainovna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Bokhyan Vagan Yu., DM Sci (habil.), head of Dept of Surgical Oncology Methods (Endocrine Oncology) No. 5¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy². E-mail: b.vagan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9066-5190

Gabrava Merab M., oncologist at Dept of Surgical Oncology Methods (Endocrine Oncology) No. 5¹. E-mail: gabromm@icloud.com. ORCID: 0000-0003-3629-8438

Martynova Olga A., pathologist¹. E-mail: martynova-olga-s@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9177-3388

Delektorskaya Vera V., DM Sci (habil.), leading researcher, pathologist¹. E-mail: delektorskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Gorbunova Vera A., DM Sci (habil.), professor, chief researcher at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹. E-mail: veragourbounova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹. Professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Zhulikov Yaroslav A. E-mail: yarikhzhulikov@gmail.com

Для цитирования: Жуликов Я. А., Коваленко Е. И., Галанова К. Н., Тятюшкина А. Н., Евдокимова Е. В., Маркович А. А., Бохан В. Ю., Габрва М. М., Мартынова О. А., Делекторская В. В., Горбунова В. А., Артамонова Е. В. Ретроспективный анализ эффективности аналогов соматостатина в лечении метастатической феохромоцитомы/параганглиомы. Клиническое наблюдение успешного назначения октреотида пролонгированного действия. *Медицинский алфавит.* 2025; (11): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-49-54>

For citation: Zhulikov Y. A., Kovalenko E. I., Galanova K. N., Tyatyushkina A. N., Evdokimova E. V., Markovich A. A., Bokhyan V. Yu., Gabrava M. M., Martynova O. A., Delektorskaya V. V., Gorbunova V. A., Artamonova E. V. Retrospective Analysis of the Effectiveness of Somatostatin Analogs in the Treatment of Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma. A Clinical Case on the efficacy of long-acting release octreotide. *Medical alphabef.* 2025; (11): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-49-54>

