

УДК 616-006.66:615.849:615.37

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-40-56>

ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОЛИГАНДНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ПСМА, МЕЧЕННЫМИ АКТИНИЕМ-225: ОБЗОР

¹В. К. Тищенко[✉], ¹В. В. Крылов[✉], ¹Т. Ю. Кочетова[✉], ¹А. Ю. Шуринов[✉], ^{1,2}О. П. Власова[✉], ^{1,2}П. В. Шегай[✉],
^{1,3}С. А. Иванов[✉], ^{2,3,4}А. Д. Каприн[✉]

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

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Обнинск, Россия

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Терминальная форма рака предстательной железы, известная как метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ), представляет собой прогрессирующее заболевание с ограниченными терапевтическими возможностями и неблагоприятным прогнозом выживаемости. Существует высокая потребность в более эффективных (таргетных) стратегиях системной терапии. Радиолигандная терапия (РЛТ) дает возможность лечить мКРРПЖ специфическим и опухолеселективным способом, воздействуя на простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), сверхэкспрессируемый опухолевыми клетками предстательной железы.

ЦЕЛЬ: Анализ эффективности и безопасности РЛТ мКРРПЖ с использованием низкомолекулярных ПСМА-ингибиторов, меченных альфа-излучающим радионуклидом ²²⁵Ac, по данным литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Поиск литературы выполнялся в период с 01.04.2024 по 27.04.2024 на русском и английском языках в базах данных Medline/PubMed, Google Scholar, РИНЦ/elibrary по следующим ключевым словам: актиний-225 (actinium 225, ²²⁵Ac), ПСМА (PSMA), ²²⁵Ac-ПСМА (²²⁵Ac-PSMA), радиолигандная терапия рака предстательной железы (radioligand therapy of prostate cancer).

РЕЗУЛЬТАТЫ: В обзоре представлен современный мировой опыт РЛТ мКРРПЖ с применением низкомолекулярных ингибиторов ПСМА, меченных альфа-излучающим радионуклидом ²²⁵Ac. Представлены данные об эффективности РЛТ с использованием ²²⁵Ac-ПСМА-617 и ²²⁵Ac-ПСМА-I&T, а также результаты тандемной терапии. Подробно обсуждаются токсические эффекты этого лечения, рассматриваются способы их предотвращения или снижения интенсивности.

ОБСУЖДЕНИЕ: РЛТ с ²²⁵Ac-ПСМА — эффективная и безопасная терапевтическая стратегия против мКРРПЖ, включая опухоли, резистентные к традиционным методам лечения, а также в случае неэффективности РЛТ с ¹⁷⁷Lu-ПСМА. Более чем у половины пролеченных пациентов уровень ПСА снижался более чем на 50%. Наиболее часто встречаемым осложнением РЛТ является ксеростомия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: РЛТ с ПСМА-специфичными лигандами, меченными ²²⁵Ac, является многообещающим методом терапии пациентов с мКРРПЖ, исчерпавших все возможные варианты противоопухолевой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: актиний-225, радиолигандная терапия, таргетная радионуклидная терапия, простат-специфический мембранный антиген, ПСМА, низкомолекулярные ингибиторы ПСМА, ПСМА-617, ПСМА-I&T

* Для корреспонденции: Тищенко Виктория Константиновна, e-mail: vikshir82@mail.ru

Для цитирования: Тищенко В.К., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Шуринов А.Ю., Власова О.П., Шегай П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Возможности радиолигандной терапии рака предстательной железы низкомолекулярными ингибиторами ПСМА, меченными актинием-225: обзор // *Лучевая диагностика и терапия*. 2024. Т. 15, № 4. С. 40–56, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-40-56>.

THE POSSIBILITIES OF PROSTATE CANCER RADIOLIGAND THERAPY WITH LOW-MOLECULAR-WEIGHT PSMA INHIBITORS LABELED WITH ACTINIUM-225: A REVIEW

¹Viktoriya K. Tishchenko^{*}, ¹Valeriy V. Krylov[®], ¹Tatiana Yu. Kochetova[®], ¹Andrey Yu. Shurinov[®],
^{1,2}Oksana P. Vlasova[®], ^{1,2}Petr V. Shegai[®], ^{1,3}Sergey A. Ivanov[®], ^{2,3,4}Andrey D. Kaprin[®]

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

²National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

³Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

INTRODUCTION: The terminal form of prostate cancer known as metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) is a progressive disease with limited therapeutic options and poor survival prognosis. Therefore, there is a high demand for more effective (targeted) strategies of systemic therapy. Radioligand therapy (RLT) offers the possibility to treat mCRPC in a specific and tumor-selective manner by targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA), which is overexpressed by prostate tumor cells.

OBJECTIVE: To analyze the efficacy and safety of RLT of mCRPC using low molecular weight PSMA inhibitors labeled with alpha-emitting radionuclide ²²⁵Ac based on the literature data.

MATERIALS AND METHODS: Literature search was performed during a period of 01.04.2024 to 27.04.2024 in Russian and English language in databases Medline/PubMed, Google Scholar, RINC/Elibrary using the following keywords: actinium-225 (²²⁵Ac), PSMA, ²²⁵Ac-PSMA, radioligand therapy of prostate cancer.

RESULTS: This review presents the current worldwide experience of mCRPC RLT using low-molecular-weight PSMA inhibitors labeled with the alpha-emitting radionuclide ²²⁵Ac. Data on the efficacy of RLT with ²²⁵Ac-PSMA-617 and ²²⁵Ac-PSMA-I&T as well as the results of tandem therapy are presented. The toxicity of this treatment is discussed in detail, and ways of their avoidance or reduction their intensity are reviewed.

DISCUSSION: RLT with ²²⁵Ac-PSMA ligands is an effective and safe strategy for mCRPC therapy, including tumors, which are resistant to conventional therapies, and also in case of inefficacy of RLT with ¹⁷⁷Lu-PSMA. More than a half of treated patients had PSA levels declined greater than 50%. The most common complication of RLT is xerostomia.

CONCLUSION: RLT with ²²⁵Ac-labeled PSMA-specific ligands is a promising therapy for patients with mCRPC, who have exhausted all possible antitumor therapies.

KEYWORDS: actinium-225, radioligand therapy, target radionuclide therapy, prostate-specific membrane antigen, PSMA, low-molecular-weight PSMA inhibitors, PSMA-617, PSMA-I&T

* For correspondence: Viktoriya K. Tishchenko, e-mail: vikshir82@mail.ru

For citation: Tishchenko V.K., Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Shurinov A.Yu., Vlasova O.P., Shegai P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. The possibilities of prostate cancer radioligand therapy with low-molecular-weight PSMA inhibitors labeled with actinium-225: a review // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 4. P. 40–56, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-40-56>.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующую позицию среди онкологических заболеваний у мужчин [1]. При этом заболеваемость РПЖ неуклонно возрастает. Так, за последние 10 лет распространенность злокачественных новообразований предстательной железы в России выросла почти в 2 раза — с 97,7 в 2012 г. до 187,3 на 100 тыс. населения в 2021 г. [2].

В большинстве случаев своевременное радикальное лечение локализованных форм РПЖ характеризуется благоприятными показателями 5-летней выживаемости, близкой к 100% [3]. В случае рецидива заболевания или выявления метастазов основой лечения РПЖ становится андрогендепривационная терапия (АДТ) с использованием агонистов или антагонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона или антиандрогенных препаратов [4]. Тем не менее у большинства пациентов в течение

нескольких лет развивается резистентность к АДТ, что сопровождается увеличением концентрации ПСА в сыворотке крови. Терминальная форма РПЖ, известная как метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ), имеет крайне неблагоприятный прогноз: медиана выживаемости мужчин с мКРРПЖ составляет от 13 до 32 мес, а 5-летняя выживаемость — 15% [5].

Высокие уровни заболеваемости и смертности, ассоциированные с развитием мКРРПЖ, обуславливают необходимость поиска новых подходов к лечению этой патологии с целью снижения смертности и увеличения качества жизни пациентов.

Таким многообещающим методом стала радиолигандная терапия (РЛТ), нацеленная на простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), с использованием специфичных к ПСМА радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП).

ПСМА представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа, состоящий из 750 аминокислот и экспрессирующийся преимущественно в предстательной железе. При РПЖ уровень экспрессии ПСМА увеличивается в 100–1000 раз, коррелируя со степенью злокачественности опухоли, что делает его идеальной мишенью для РЛТ. Помимо предстательной железы, ПСМА экспрессируется во многих здоровых тканях, таких как слюнные и слезные железы, проксимальные каналцы почек, тонкая кишка [6]. Накопление ПСМА-специфичных лигандов в этих органах, особенно слюнных железах и почках, может приводить к возникновению токсических реакций, снижающих качество жизни пациентов вплоть до отказа от лечения.

Чаще всего РЛТ проводится с использованием низкомолекулярных ПСМА-специфичных лигандов на основе производных мочевины, образующих стабильные комплексы с бета-излучающим радионуклидом лютецием-177 (^{177}Lu). Безопасность и эффективность РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 или ^{177}Lu -ПСМА-I&T в лечении мКРРПЖ была показана многими исследовательскими группами по всему миру [7].

Рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы VISION продемонстрировало, что пациенты с мКРРПЖ, получавшие таргетную РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 в дополнение к стандартному алгоритму оказания медицинской помощи, имели более высокую общую выживаемость (ОВ) и более длительный период до радиологического прогрессирования по сравнению с теми, кто получал стандартное лечение [8]. По результатам исследования Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило ^{177}Lu -ПСМА-617 (Pluvicto™) для РЛТ прогрессирующего ПСМА-положительного мКРРПЖ. Тем не менее у части пациентов развивается радиорезистентность к терапии с ^{177}Lu -ПСМА или отмечается прогрессирование заболевания. Это способствовало росту интереса к применению альфа-излучателей в качестве терапевтической альтернативы для пациентов с мКРРПЖ в случае неэффективности РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА.

Альфа-излучающие радионуклиды обладают рядом преимуществ по сравнению с бета-излучателями. Альфа-частицы обладают высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ) и имеют короткий пробег в тканях (<0,1 мм), соответствующий нескольким диаметрам клеток. Эта комбинация обеспечивает высокую относительную биологическую эффективность альфа-излучения и эффективное уничтожение опухоли-мишени за счет индукции летальных двухцепочечных разрывов ДНК с щадящим воздействием на здоровые ткани. Кроме того, цитотоксическое действие альфа-излучателей не зависит от степени оксигенации клеток или фазы клеточного цикла, тогда как для редкоизионизирующих излучений характерно ослабление радиационных повреждений в условиях гипоксии опухоли [9].

Одним из наиболее перспективных радионуклидов для терапии мКРРПЖ является актиний-225 ($T_{1/2}=9,9$ сут). ^{225}Ac распадается с испусканием четырех альфа-частиц (E_α от 5,8 МэВ до 8,4 МэВ) и двух бета-частиц (диапазон энергий от 0,6 до 1,6 МэВ) до ^{209}Bi . Высокая эффективность ^{225}Ac обусловлена высокой ЛПЭ, которая индуцирует целенаправленное уничтожение опухолевых клеток за счет большего числа двухцепочечных разрывов ДНК по сравнению с ^{177}Lu . При этом токсическое повреждение окружающих тканей является минимальным за счет очень сверхкороткого диапазона излучения. Это особенно важно для предотвращения избыточного облучения красного костного мозга.

Цель. Анализ эффективности и безопасности РЛТ мКРРПЖ с использованием низкомолекулярных ПСМА-ингибиторов, меченных альфа-излучающим радионуклидом ^{225}Ac , по данным литературы.

Материалы и методы. Поиск литературы выполнялся в период с 01.04.2024 по 27.04.2024 на русском и английском языках в базах данных Medline/PubMed, Google Scholar, РИНЦ/elibrary по следующим ключевым словам: актиний-225 (actinium-225, ^{225}Ac), ПСМА (PSMA), ^{225}Ac -ПСМА (^{225}Ac -PSMA), радиолигандная терапия рака предстательной железы (radio-ligand therapy of prostate cancer).

ПСМА-специфичные лиганды с актинием-225. На сегодняшний день известно два низкомолекулярных лиганда, образующих стабильные комплексы с ^{225}Ac и используемых для РЛТ пациентов с мКРРПЖ, — ПСМА-617 и ПСМА-I&T (рисунок). ПСМА-617 является наиболее часто применяемым ингибитором ПСМА для терапии мКРРПЖ. Значительно реже используется ингибитор ПСМА-I&T, обладающий аналогичной биокинетикой и высокой связывающей способностью с ПСМА.

Оба соединения состоят из трех частей: 1) фармакофора глутамат-мочевина-лизин (Glu-Urea-Lys), обеспечивающего связывание молекулы с активным центром ПСМА; 2) линкера и 3) хелатора, способного образовывать комплексы с радионуклидом. В структуре лиганда ПСМА-617 имеется хелатор ДОТА (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), способный образовывать комплексы со многими трехвалентными радиоактивными металлами, такими как ^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{225}Ac , и линкер, содержащий 2-нафтил-L-аланин. Наличие в структуре линкера 2-нафтил-L-аланина обуславливает взаимодействие с арени-связывающим участком (arene-binding site) ПСМА, что определяет высокую аффинность ингибитора к рецептору.

Структура лиганда ПСМА-I&T представлена фармакофором Glu-Urea-Lys, хелатором DOTAGA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(глутаровая кислота-4,7,10-триуксусная кислота)) и линкером, содержащим 3-йодо-D-тирозин, для увеличения липофильности и, как следствие, улучшенного взаимодействия с ПСМА.

Клинический ответ на проводимую терапию рекомендуется оценивать с помощью валидированных опросников качества жизни, например, опросник Европейской организации исследования и лечения рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ), краткий опросник оценки боли (Brief Pain Inventory, BPI) и др. [11].

Для мониторинга токсичности необходимо проводить клинические лабораторные исследования, включающие полный анализ крови, определение уровня мочевины, креатинина, электролитов, ферментов печени, а также скорость клубочковой фильтрации перед каждым циклом терапии и через 2–4 недели после каждого цикла РЛТ. Повторное введение РФЛП ^{225}Ac -ПСМА осуществляется не ранее чем через 8 нед после предыдущей инъекции при условии сохранения эффективности и отсутствии тяжелой токсичности.

Клинические исследования. В таблице обобщены результаты клинических исследований, в которых сообщалось о лечении пациентов с мКРРПЖ с ^{225}Ac -ПСМА-617 или ^{225}Ac -ПСМА-I&T.

Первое исследование, демонстрирующее эффективность ^{225}Ac -ПСМА-617 при лечении мКРРПЖ, было проведено в Гейдельберге (Германия) [17]. В него были включены два пациента с мКРРПЖ, у одного из которых имелось противопоказание к терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 из-за диффузных метастазов в красном костном мозге, а у другого наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617. Первый пациент получил 3 цикла терапии с ^{225}Ac -ПСМА-617 (вводимая активность: 9–10 МБк, 100 кБк/кг) с интервалом в два месяца. В результате уровень ПСА в сыворотке крови снизился с 3000 нг/мл до 0,26 нг/мл без существенного изменения гематологических показателей. Кроме того, на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА не было выявлено опухолевых очагов, визуализированных до лечения с ^{225}Ac -ПСМА-617. У другого пациента с радиорезистентностью к терапии с ^{177}Lu -ПСМА, получившего 3 цикла ^{225}Ac -ПСМА-617 по 6,4 МБк с интервалом в два месяца, отмечалась полная регрессия перитонеальных метастазов на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и снижение уровня ПСА ниже определяемого предела ($<0,1$ нг/мл) [17]. Таким образом, это исследование продемонстрировало высокий потенциал ^{225}Ac -ПСМА-617 для значительного улучшения состояния пациентов с мКРРПЖ, находящихся в критической клинической ситуации.

В 2017 году та же группа исследователей в сотрудничестве с учеными Объединенного исследовательского центра Европейской комиссии опубликовала работу, посвященную разработке протокола РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 у пациентов с мКРРПЖ для определения оптимальной активности, необходимой для достижения максимального противоопу-

холевого эффекта [18]. Группе из 14 пациентов вводили ^{225}Ac -ПСМА-617 с возрастающей активностью от 50 кБк/кг до 200 кБк/кг. Оптимальная терапевтическая активность ^{225}Ac -ПСМА-617 составила 100 кБк/кг. Более низкая активность (50 кБк/кг) ^{225}Ac -ПСМА-617 не оказывала значимого противоопухолевого эффекта, тогда как дозировки от 150 до 200 кБк/кг приводили к развитию тяжелой ксеростомии. Согласно расчетам, величины поглощенных доз в критических органах при введении 1 МБк ^{225}Ac -ПСМА-617 (ОБЭ=5) составили: для слюнных желез — 2,3 Зв, для почек — 0,7 Зв и для красного костного мозга — 0,05 Зв.

На сегодняшний день наибольший опыт применения ^{225}Ac -ПСМА-617 для РЛТ пациентов с мКРРПЖ, исчерпавших доступные варианты терапии своего заболевания, обобщен на примере 248 пациентов в мультицентровом исследовании под эгидой Всемирной ассоциации радиофармацевтической и молекулярной терапии (WARMTH) [19].

В одной из опубликованных работ сообщалось о результатах РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 у 17 пациентов с гистологически подтвержденным мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию [20]. Начальная активность ^{225}Ac -ПСМА-617 составляла 8 МБк с последующей деэскалацией до 7 МБк, 6 МБк или 4 МБк в случаях хорошего ответа. В среднем пациенты получили 3 цикла терапии с 2-месячными интервалами. У 14 из 17 пациентов после лечения наблюдалось снижение уровня ПСА на $\geq 90\%$. У 15 из 17 пациентов отмечалось снижение аффинности очагов поражения к индикатору ^{68}Ga -ПСМА при проведении ПЭТ/КТ более чем на 50%, причем у 11 пациентов наблюдалось полное исчезновение всех метастатических поражений.

Многообещающие результаты были получены в клиническом исследовании с участием более крупной (73 человека) когорты пациентов с мКРРПЖ [21]. Критерии включения пациентов в исследование были следующими: ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев; невозможность проведения ДЛТ; завершенная химиотерапия или отказ пациентов от химиотерапии; отсутствие доступа к антиандрогенной терапии второго поколения (абиратерон и энзалутамид). Им было проведено от 1 до 8 циклов (в среднем 3) РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617. Снижение уровня сывороточного ПСА наблюдалось у 82% пациентов, в то время как снижение ПСА на $\geq 50\%$ наблюдалось у 70% пациентов. Расчетная медиана ВВП и ОВ составили 15,2 месяца (95% ДИ 13,1–17,4) и 18 месяцев (95% ДИ 16,2–19,9) соответственно. Кроме того, при проведении многофакторного анализа было показано, что снижение ПСА на $\geq 50\%$ являлось прогностическим фактором, определяющим ОВ и ВВП. Так, у пациентов со снижением ПСА на $\geq 50\%$ ОВ и ВВП составили 20,1 и 17,9 месяца соответственно против 10,5 и 6,6 месяца для тех пациентов, у кого уровень ПСА

Таблица

Клинические исследования ПСМА-специфичных лигандов с ^{225}Ac для радиолигандной терапии рака предстательной железы

Table

Clinical investigations of PSMA-specific ligands labeled with ^{225}Ac for radioligand therapy of prostate cancer

РФ/ПП	Тип исследования	Число пациентов	Критерии включения	Вводимая активность и число циклов терапии	Результаты	Побочные эффекты	Ссылка
1	2	3	4	5	6	7	8
^{225}Ac -ПСМА-617	Р	2	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 или ОФЭКТ/КТ с ^{177}Lu -ПСМА-617	1-й пациент: 9–10 МБк, 2-й пациент: 6,4 МБк (3 цикла с интервалом 2 месяца)	Снижение уровня ПСА на $\geq 50\%$ у 2 (100%) пациентов	Ксеростомия 1–2 степени	[17]
^{225}Ac -ПСМА-617	Р	14	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 или ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -MIP1427	50–200 кБк/кг (1–4 цикла с интервалом 2–4 месяца)	Снижение уровня ПСА у 75% пациентов	Ксеростомия 1–2 степени у пациентов, получавших дозу 100–200 кБк/кг	[18]
^{225}Ac -ПСМА-617	Р	40	ПСМА-ПЭТ/КТ или ПСМА-ОФЭКТ/КТ (опухоль > печень)	100 кБк/кг, введение каждые 2 месяца (3 цикла)	Снижение ПСА у 33 (87%) пациентов; у 24 (63%) пациентов снижение ПСА >50%. ОВ — 12 мес, ВВП — 7 мес	5 пациентов прекратили лечение из-за отсутствия ответа, 4 — из-за ксеростомии	[36]
^{225}Ac -ПСМА-617	Р	18	Высокая экспрессия ПСМА в опухолевых поражениях при ПСМА-ПЭТ/КТ	В среднем — 8 МБк (4,4–12,8 МБк), в среднем по 2 цикла (1–4 цикла) каждые 8 нед	Снижение ПСА у 15 (83,3%) пациентов; у 5 (27,8%) пациентов уровень ПСА снизился на $\geq 50\%$. ОВ — 9,6 мес, ВВП — 1,3 мес	Ксеростомия 1–2 степени у 18 (100%) пациентов. У 6 (33%) пациентов терапия была прекращена из-за ксеростомии. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения 3–4 степени — у 5 (27,8), 2 (11,1%) и 2 (11,1%) пациентов. Почечная недостаточность 2 степени — у 2 (11%) пациентов	[37]
^{225}Ac -ПСМА-617	Р	13	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 (опухоль > печень)	Первое введение — 8 МБк, последующие введения — 6 МБк (1–4 цикла) каждые 8 нед	У 9 (69%) пациентов снижение ПСА на $\geq 50\%$; у 6 (46%) — снижение ПСА на $\geq 90\%$. У 8 (62%) пациентов снижение ЦФФ на $\geq 30\%$; у 6 (46%) — снижение ЦФФ на $\geq 50\%$. ОВ — 8,5 мес	Ксеростомия 1–2 степени у всех пациентов, жалобы на затрудненное глотание, речь и дисгезию. У 5 (38%) пациентов терапия была прекращена из-за прогрессирования заболевания, а 1 пациент прекратил терапию после 2 циклов из-за иммобилизации вследствие скелетных осложнений	[38]

Продолжение таблицы							
1	2	3	4	5	6	7	8
^{225}Ac -ПСМА-617	P	26	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 (опухоль > печень)	В среднем — 9 МБк (8–10 МБк), в среднем по 2 цикла (1–6 циклов) каждые 8 нед	Снижение ПСА у 23 (88,5%) пациентов; у 17 (65,4%) па- циентов уровень ПСА сни- зился на $\geq 50\%$. ОВ — 7,7 мес, ВБП — 3,5 мес	Ксеростомия 1–2 степени у всех пациентов. Анемия 3–4 степени — у 9 (35%) пациен- тов. Лейкопения 3 степени у 7 (27%) пациентов. Тром- боцитопения 3 степени — у 3 (12%) пациентов, 4 степе- ни — у 2 (8%) пациентов. 6 (23%) пациентов прекратили лечение из-за ксеростомии; у 2 пациентов лечение было прервано из-за лейко- или тромбоцитопении	[39]
^{225}Ac -PSMA-I&T	P	14	ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007	В среднем — 7,8 МБк (6,0–8,5 МБк), 1–5 циклов с интервалом 2 месяца	Снижение ПСА у 11 (78,6%) пациентов; у 7 (50%) пациен- тов уровень ПСА снизился на $\geq 50\%$	Впервые выявленная ксеросто- мия 1–2 степени наблюда- лась у 5 (35,7%) пациентов. 3 пациентов отказались от дальнейшего лечения из-за ксеростомии после 1 курса терапии. Анемия 3 степени — у 3 (21,4%) пациентов, при- чем у 2 из них анемия 2 степе- ни была до лечения. Лейкопе- ния 3 степени — у 1 (7,1%) пациента	[32]
^{177}Lu -ПСМА-617/ ^{225}Ac -ПСМА-617	P	20	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 (опухоль > печень)	^{225}Ac -ПСМА-617: 60 кБк/кг (20–84 кБк/кг), ^{177}Lu -ПСМА-617: 6,9 ГБк (5,0–11,6 ГБк)	Снижение ПСА у 18 (90%) па- циентов; у 13 (65%) пациен- тов уровень ПСА снизился на $\geq 50\%$. ОВ — 48 нед, ВБП — 19 нед	Ксеростомия 1–2 степени у 13 (65%) пациентов. Анемия 3–4 степени — у 2 (10%) па- циентов, лейкопения 3 степе- ни у 2 (10%) пациентов, тромбоцитопения 4 степе- ни — у 1 (5%) пациента па- циентов	[33]
^{177}Lu -ПСМА-617/ ^{225}Ac -ПСМА-617	P	17	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11	^{225}Ac -ПСМА-617: 44 кБк/кг (19–74 кБк/кг), ^{177}Lu -ПСМА-617: 6 ГБк (3,8–8,2 ГБк)	Снижение ПСА на $\geq 50\%$ у 5 (29,4%) пациентов. ВБП — 3,7 мес	Ксеростомия 1–2 степени у 5 (29,4%) пациентов. Тромбо- цитопения 3 степени — у 1 (5,9%) пациента	[34]

Продолжение таблицы							
1	2	3	4	5	6	7	8
^{177}Lu -ПСМА-617/ ^{225}Ac -ПСМА-617	Р	15	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11	2 цикла ^{177}Lu -ПСМА-617 в среднем по $6,7 \pm 1,8$ ГБк, 1–6 циклов ^{225}Ac -ПСМА-617 в среднем по $2,7 \pm 1,1$ МБк	Снижение ПСА у 8 (53,3%) пациентов. ОВ — 14,8 мес, ВБП — 9,1 мес	Ксеростомия 1–2 степени у 7 (46,7%) пациентов. Анемия 3 степени — у 2 (13,3%) пациентов. Лейкопения 1 степени — у 3 (20%) пациентов. Тромбоцитопения 1 степени — у 5 (33,3%) пациентов. Почечная недостаточность 1–2 степени — у 5 (33,3%) пациентов	[35]
^{225}Ac -ПСМА-617	Р	17	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 (опухоль > печень в 2 раза)	ЮАР В среднем — $7,4 \pm 1,5$ МБк ($4-8$ МБк), в среднем по 3 цикла ($2-6$ циклов) каждые 8 нед	Снижение ПСА на $\geq 90\%$ у 14 (82,4%) пациентов	Ксеростомия 1–2 степени у 100% пациентов. У 1 пациента с обширными метастазами в костный мозг и анемией развилась анемия 3 степени. У пациента с единственной почкой и почечной недостаточностью 3 степени до лечения развилась нефротоксичность 4 степени	[20]
^{225}Ac -ПСМА-617	Р	73	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 (опухоль > печень в 2 раза)	Первое введение — 8 МБк, следующие введения — $4-7$ МБк (1–8 циклов) каждые 8 нед	Снижение ПСА у 60 (82%) пациентов; у 51 (70%) пациентов снижение ПСА на $\geq 50\%$. ОВ — 18 мес, ВБП — 15,2 мес	Ксеростомия 1–2 степени у 85% пациентов; анемия 1–3 степени у 37% пациентов; почечная недостаточность — у 32% пациентов	[21]
^{225}Ac -ПСМА-617	Р	53	ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 (опухоль > печень)	Первое введение — 8 МБк, следующие введения — $4-7$ МБк (1–7 циклов) каждые 8 нед	Снижение ПСА у 51 (96%) пациентов; у 48 (91%) пациентов уровень ПСА снизился на $\geq 50\%$. ВБП для пациентов со снижением ПСА на $\geq 50\%$ — 22 мес, ОВ не достигнута (наблюдение — 55 мес.), ОВ и ВБП для пациентов со снижением ПСА на $< 50\%$ — 9 мес и 4 мес соответственно	Ксеростомия 1–2 степени у 43 (81%) пациентов. Анемия 1–2 степени — у 7 (13%) пациентов, 3 степени — у 1 (2%) пациента. Лейкопения 1–2 степени — у 4 (7%) пациентов, 3 степени — 1 (2%) пациента. Тромбоцитопения 1–2 степени — у 5 (9%) пациентов. Почечная недостаточность 1–2 степени — у 7 (13%) пациентов, 3–4 степени — у 3 (6%) пациентов	[22]

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8
225Ac-ПСМА-617	Р	106	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА-11 (опухоль > печень)	Первое и второе введение — 8 МБк, последующие введения — 4–6 МБк каждые 8 нед; 1–9 циклов (в среднем — 4)	Снижение ПСА на ≥50% у 85 (80,2%) пациентов. ОВ — 15 мес; ВБП — 14 мес	Тромбоцитопения 4 степени — у 1 (0,9%) пациента. Анемия 3 степени — у 1 (0,9%) пациента, лейкопения и тромбоцитопения 3 степени — у 3 (2,8%) и 2 (1,9%) пациентов соответственно	[24]
225Ac-ПСМА-617	Р	21	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА-11	Первое введение — 8 МБк, последующие введения — 4–7 МБк (2–6 циклов) каждые 8 нед	Снижение ПСА у 20 (95%) пациентов; у 18 (86%) пациентов уровень ПСА снизился на ≥50%. ОВ — 31 мес	Ксеростомия 1–2 степени у 20 (95%) пациентов	[25]
				Индия			
225Ac-ПСМА-617	Р	10	⁶⁸ Ga-ПСМА ПЭТ/КТ	100 кБк/кг, 1–3 цикла с интервалом 8 нед	Снижение ПСА на ≥50% у 9 (90%) пациентов. Снижение уровня ЩФ с 1020 ЕД/л до 276,5 ЕД/л	Ксеростомия 1–2 степени у 8 (80%) пациентов; анорексия 2 степени — у 3 (30%) пациентов	[26]
225Ac-ПСМА-617	П	28	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА-11 (опухоль ≥ печень)	100 кБк/кг, 3 цикла (1–7 циклов) с интервалом 2 мес	Снижение ПСА у 22 (78,6%) пациентов; у 30 (39%) пациентов уровень ПСА снизился на ≥50%. ОВ — 17 мес, ВБП — 12 мес	Ксеростомия 1–2 степени у 29% пациентов; временная усталость у 50% пациентов	[27]
225Ac-ПСМА-617	Р	11	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА-11 (опухоль > печень в 1,5 раза)	100 кБк/кг, 1–4 цикла с интервалом 8–12 недель	У 5 (46%) пациентов снижение ПСА на ≥50%	Ксеростомия 1–2 степени у 7 (64%) пациентов; ксеростомия 3 степени у 1 (9%) пациента; анемия 1–3 степени у 72% пациентов; лейко- и тромбоцитопения у 5 (46%) пациентов; нефротоксичность 3 степени — 1 (9%) пациент	[28]
225Ac-ПСМА-617	Р	38	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА-11 (опухоль ≥ околоушные железы)	100 кБк/кг, в среднем 2 цикла (1–5 циклов) с интервалом 2 мес	Снижение ПСА на ≥50% у 25 (66%) пациентов. ОВ — 12 мес, ВБП — 8 мес	Ксеростомия 1–2 степени у 32 (84%) пациентов, ксеростомия 3 степени — у 5 (13%) пациентов. Анемия 3 степени — у 10 (26%) пациентов (изначально была анемия 1 степени). Потеря слуха — у 2 (5%) пациентов	[29]

Окончание таблицы							
1	2	3	4	5	6	7	8
²²⁵ Ac-ПСМА-617	Р	56	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА-11 (опухоль ≥ печень)	100-150 кБк/кг каждые 8 нед; минимум 2 цикла (до 9 циклов)	Снижение ПСА у 51 (91 %) пациентов; у 38 (67,8 %) пациентов уровень ПСА снизился на ≥50%. ОВ — 15 мес; ВБП — 9 мес. Снижение уровня ЩФ с 656,4 ЕД/л до 326,0 ЕД/л	Усталость — у 41 (73,5%) пациентов, ксеростомия 1-2 степени — у 18 (32,1%) пациентов; анемия 3 степени — у 2 (3,5%) пациентов; лейкопения 3 степени — у 3 (5,3%) пациентов; нефротоксичность 3 степени — у 1 (1,7%) пациента	[30]
²²⁵ Ac-ПСМА-617	Р	12	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА (метастазы > печень в 2 раза)	100 кБк/кг, в среднем 2 цикла (1-4 цикла) с интервалом 8 нед	Снижение ПСА у 9 (75%) пациентов; у 6 (50%) пациентов уровень ПСА снизился на ≥50% после 1 цикла терапии. ОВ — 10 мес, ВБП — 4 мес	Ксеростомия 1-2 степени у 12 (100%) пациентов. Тромбоцитопения 3 степени — у 1 (8%) пациента	[40]

Турция

Р — ретроспективное исследование; П — проспективное исследование; ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; КТ — компьютерная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПСА — простатспецифический антиген; ОВ — общая выживаемость; ВБП — общая выживаемость; ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; КТ — компьютерная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

снизился менее чем на 50%. Интересно, что у тех пациентов, кто получал РЛТ с ¹⁷⁷Lu-ПСМА до ²²⁵Ac-ПСМА-617, ВБП была существенно ниже (5,1 месяца, 95% ДИ 3,8–6,5) по сравнению с теми, кто не получал такого лечения (16,5 месяцев; 95% ДИ 14,3–18,7) [21].

Недавно та же научная группа сообщила об эффективности РЛТ с ²²⁵Ac-ПСМА-617 у 53 пациентов с мКРРПЖ, не получавших химиотерапевтические препараты [22]. Снижение уровня ПСА было отмечено у 51 (96%) пациента, у 48 (91%) пациентов отмечалось снижение уровня ПСА не менее чем на 50%. В многофакторном анализе было показано, что снижение ПСА на ≥50% оказалось благоприятным прогностическим фактором как ВБП, так и ОВ. Медиана ОВ составила 9 месяцев для пациентов со снижением уровня ПСА <50%, тогда как для пациентов со снижением уровня ПСА ≥50% медиана ОВ в течение 55 месяцев наблюдения достигнута не была. Для пациентов со снижением ПСА ≥50% медиана ВБП составила 22 месяца, и 4 месяца для пациентов со снижением уровня ПСА <50%. Кроме того, увеличение числа тромбоцитов в крови также являлось отрицательным прогностическим фактором для ВБП. Это можно объяснить способностью тромбоцитов защищать опухолевые клетки от иммунной элиминации и апоптоза, а также способствовать их экстравазации и метастазированию [23].

В крупном ретроспективном исследовании с участием 106 пациентов с мКРРПЖ и обширными (20 и более очагов) скелетными метастазами оценивалась гематотоксичность и эффективность РЛТ с ²²⁵Ac-ПСМА-617 [24]. Пациентам вводили ²²⁵Ac-ПСМА-617 активностью 8 МБк (1-2-й цикл терапии). В случае ответа на лечение, начиная с 3-го цикла, вводимая активность была снижена до 4–6 МБк. Количество циклов лечения составило от 1 до 9 (в среднем 4). У 85 пациентов уровень ПСА снизился на 50% и более. Медианы ОВ и ВБП составили 15,0 и 14,0 месяцев соответственно. У тех пациентов, у кого уровень ПСА снизился на 50% и более, медиана ВБП (20,0 месяцев) и ОВ (16,0 месяцев) были значительно выше по сравнению с теми пациентами, у которых не был достигнут ответ на лечение (ВБП — 4,0 и ОВ — 8,0 месяцев соответственно).

Особого внимания заслуживает работа [25], где оценивалась эффективность РЛТ с ²²⁵Ac-ПСМА-617 у пациентов с метастатической гормон-чувствительной карциномой предстательной железы до начала АДТ. Первоначальная вводимая активность ²²⁵Ac-ПСМА-617 составила 8 МБк. Для последующих циклов лечения вводимую активность снижали до 7, 6 или 4 МБк в зависимости от ответа на лечение. Расчетная медиана ОВ для всей популяции пациентов составила 31 месяц. Результаты однофакторного анализа продемонстрировали, что значения ОВ были статистически значимо выше

у пациентов более молодого возраста и у которых отмечено снижение ПСА более чем на 50%. По данным многофакторного анализа лишь снижение ПСА на 50% и более являлось статистически значимым предиктором более высокой ОВ. На показатели ВБП, по данным как однофакторного, так и многофакторного анализа, статистически значимое влияние оказывал уровень снижения ПСА. ВБП у пациентов со снижением ПСА >50% еще не была достигнута на момент последнего наблюдения, тогда как у пациентов со снижением ПСА <50% ВБП составляла 9,0 месяцев.

Опыт применения ^{225}Ac -ПСМА-617 для терапии мКРРПЖ в Индии был опубликован в работах [26–30]. Так, в единственное на сегодняшний день проспективное исследование [27] были включены 28 пациентов с мКРРПЖ, невосприимчивых к РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 или не получавших ранее данное лечение. После проведения в общей сложности 85 циклов терапии с ^{225}Ac -ПСМА-617, у 78,6% пациентов отмечалось снижение ПСА, а у 39% пациентов уровень ПСА снизился на 50% или более. Медианы ОВ и ВБП составили 17 и 12 месяцев соответственно. Многофакторный анализ продемонстрировал, что увеличение уровня ПСА в крови являлось неблагоприятным прогностическим фактором для ОВ, а любое снижение ПСА — хороший прогностический фактор для ВБП. Для оценки эффективности терапии по шкале PERCIST 1 проводили ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11. Из 22 обследованных полный ответ был выявлен у 9% пациентов, частичный ответ — у 45,4% и стабилизация заболевания — у 9% пациентов. Интересно, что из 8 пациентов с прогрессированием заболевания, у 6 (75%) ранее было зафиксирована радиорезистентность к ^{177}Lu -ПСМА-617. Также отмечено значительное улучшение состояния пациентов после РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617, оцениваемое по визуально-аналоговой шкале, индексу Карновского и шкале ECOG [27].

В 2023 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования, в которое были включены 56 пациентов с мКРРПЖ, прошедшие минимум два цикла РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 (в дозе 100–150 кБк/кг), которые проводились с интервалом в 8 нед [30]. Пациенты были разделены на две группы: те, кто ранее получали РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА-617, и те, кто ранее такого лечения не получали. После лечения ^{225}Ac -ПСМА-617 у 51 (91%) пациента наблюдалось снижение уровня ПСА, а у 38 (67,8%) пациентов — снижение ПСА на 50% и более. При этом статистически значимых различий в снижении уровня ПСА между двумя группами отмечено не было. Медиана ОВ для всей когорты составила 15 месяцев, ВБП — 9 месяцев. У пациентов, которые ранее не получали терапию с ^{177}Lu -ПСМА-617, ОВ и ВБП были несколько выше (15 и 11 месяцев) по сравнению с пациентами, у которых развилась

резистентность к предшествующей РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 (10 и 8 месяцев соответственно).

Однофакторный анализ ОВ после терапии ^{225}Ac -ПСМА-617 показал, что отрицательными факторами ОВ являлись: снижение уровня ПСА менее чем на 50%, статус пациента по шкале ECOG ≥ 2 и прогрессирования заболевания по критерию RECIST 1.1. Однако при проведении многофакторного статистического анализа был выявлен лишь один параметр, оказывающий негативное влияние на ОВ, — прогрессирование заболевания по критерию RECIST 1.1 [30].

Высокая противоопухолевая эффективность была продемонстрирована при проведении РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-I&T. В одном из первых исследований [31] пациенту с развившейся радиорезистентностью после 10 курсов терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 провели РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-I&T, в результате чего уровень ПСА у пациента снизился более чем в два раза.

Впоследствии эта же группа опубликовала результаты РЛТ ^{225}Ac -ПСМА-I&T у 14 мужчин с мКРРПЖ [32]. После проведения в общей сложности 34 циклов РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-I&T (диапазон от 1 до 5), у 78,6% пациентов было отмечено снижение ПСА и у 50% пациентов снижение ПСА составило $\geq 50\%$. Также снизились уровни ЩФ и лактатдегидрогеназы у 10 (71%) и 11 (79%) пациентов соответственно.

Многообещающим подходом к лечению мКРРПЖ является тандемная терапия, представляющая последовательное или одновременное введение ПСМА-специфичных лигандов, меченных ^{177}Lu и ^{225}Ac . Предполагается, что в случае неэффективности РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА тандемная терапия может остановить прогрессирование опухоли и минимизировать выраженность ксеростомии [33].

В исследовании, проводимом F. Khreish и соавт. [33], 20 пациентов, у которых наблюдался недостаточный ответ на монотерапию ^{177}Lu -ПСМА-617, прошли один курс тандемной терапии ^{225}Ac -ПСМА-617/ ^{177}Lu -ПСМА-617. Снижение уровня ПСА отмечалось у 18 (90%) пациентов, тогда как у 13 (65%) пациентов концентрация ПСА снизилась на $\geq 50\%$. При этом ответ на тандемную терапию существенно не отличался между пациентами с приобретенной резистентностью к РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 после начального ответа на терапию, и теми пациентами, у которых недостаточный ответ на РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 наблюдался с самого начала.

В другом исследовании [34], проводимом той же научной группой, тандемная терапия ^{225}Ac -ПСМА-617/ ^{177}Lu -ПСМА-617 была выполнена 17 пациентам с мКРРПЖ, прогрессирующим после терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617. Согласно результатам ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 у 5 (29,4%) пациентов наблюдалась частичная ремиссия, а у 7 (41,2%) — стабилизация заболевания. У остальных 5 (29,4%) пациентов было отмечено дальнейшее прогрессирование мКРРПЖ. На основании оценки биохимического

ответа у 5 (29,4%), 8 (47,1%) и 4 (23,5%) пациентов наблюдалась частичная ремиссия, стабилизация заболевания и прогрессирование заболевания соответственно. Кроме того, пациенты с частичной ремиссией, оцениваемой методом ПЭТ/КТ, имели более высокую ОВ (медиана ОВ не достигнута на момент 20 месяцев наблюдения) по сравнению пациентами со стабильным или прогрессирующим заболеванием (ОВ=8,3 мес).

В работе [35] 15 пациентов с мКРРПЖ и плохим прогнозом (наличием висцеральных метастазов, диффузных костных метастазов или коротким временем удвоения ПСА <2 месяцев) получали как минимум один цикл РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 после 2 циклов РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА-617. Снижение уровня ПСА наблюдалось у 53,3% пациентов. При проведении ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 частичный ответ на терапию и стабилизация заболевания были отмечены у 66,7% и 13,3% пациентов соответственно. Медианы ВБП и ОВ составили 9,1 и 14,8 месяца соответственно [35].

Токсичность. Радиолигандная терапия с ^{225}Ac -ПСМА может приводить к развитию прямых или косвенных побочных эффектов. Прямая токсичность возникает в результате индуцированного альфа-частицами повреждения органов, экспрессирующих ПСМА, или органов, участвующих в выведении радиолиганда. Наиболее высокая экспрессия ПСМА наблюдается в слюнных и слезных железах, энтероцитах тонкого кишечника и эпителиальных клетках проксимальных извитых канальцев почек. При этом имеются убедительные доказательства неспецифического накопления нацеленных на ПСМА радиолигандов, не соответствующего уровням экспрессии ПСМА в слюнных железах [41].

Слюнные железы являются основными дозолимитирующими органами при проведении РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 или ^{225}Ac -ПСМА-I&T. Радиационное повреждение слюнных желез приводит к развитию ксеростомии — сухости во рту, вызванной уменьшением или полным прекращением слюноотделения. Как правило, первые симптомы ксеростомии наблюдаются через 2–5 дней после введения РФЛП и сохраняются около 2 мес [18]. В ряде случаев отмечается необратимая ксеростомия [42]. Ксеростомия, обусловленная введением терапевтических активностей ^{225}Ac -ПСМА, наблюдается примерно у 72,7% пациентов [43]. Ксеростомия может оказать значительное влияние на качество жизни пациентов с мКРРПЖ, получающих терапию ингибиторами ПСМА. Именно ксеростомия является основной причиной прекращения РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 у ряда пациентов [32, 36, 39].

Ксеростомия может быть причиной многих косвенных побочных эффектов, включая дисгевзию (изменение вкуса), снижение потребления пищи, диспепсию, потерю веса и запоры [21].

Влияние ксеростомии на качество жизни пациентов, получающих лечение низкомолекулярными

ингибиторами ПСМА, мечеными ^{225}Ac , вызвало большой интерес к разработке способов ее предотвращения или снижения степени тяжести. Самый простой способ, применяемый для снижения слюнотоксичности, — внешнее локальное охлаждение слюнных желез с помощью пакетов со льдом [44]. Такой подход обусловлен снижением доставки РФЛП к слюнным железам вследствие сосудосуживающего эффекта, вызываемого внешним охлаждением.

Еще одним способом снижения нецелевого поглощения меченых ^{225}Ac ПСМА-специфичных лигандов слюнными железами является использование конкурентных ингибиторов ПСМА, например, глутамата натрия или 2-(фосфонометил)пентан-1,5-диоинового кислоты (2-РМРА) [45]. С одной стороны, такой подход способствует снижению нецелевого поглощения радиоактивных ПСМА-специфичных лигандов в слюнных железах. С другой стороны, отмечается соответствующее уменьшение поглощения радиолиганда опухолью, что может приводить к снижению эффективности противоопухолевой терапии [45]. В этой связи особый интерес представляют препараты (например, Tris-РОС-2-РМРА), способные блокировать неспецифическое связывание радиолигандов с ПСМА, экспрессированным в неопухолевых тканях, снижая тем самым токсичность проводимой РЛТ [46].

Другими способами, предложенными для снижения поглощения ПСМА-специфичных радиолигандов слюнными железами, являются инъекции ботулина, антихолинергических препаратов и местных анестетиков непосредственно в слюнные железы [47, 48]. Так, в недавнем исследовании [48] 10 пациентам вводили высокие дозы ботулотоксина (150–250 ед.) в среднем за 14 дней перед РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617. После проведения 2 циклов терапии продукция слюны у них снизилась всего на 29%, тогда как у пациентов без предварительного введения ботулотоксина выработка слюны уменьшилась на 60–70% [48].

Сиалозндоскопия с дилатацией, ирригацией 0,9% раствором натрия хлорида и последующей внутрипротоковой инъекцией стероидов оказала благоприятное влияние на функцию слюнных желез и качество жизни пациентов, перенесших РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 [49]. Однако проведение сиалозндоскопии позволяет лишь отсрочить появление ксеростомии, возникающей после нескольких курсов РЛТ.

Для снижения выраженности ксеростомии был предложен подход, заключающийся в деэскалации вводимой активности [21]. Считается, что в результате проведения нескольких циклов РЛТ уменьшается объем опухоли и снижается целевое связывание радиолигандов с ПСМА, что приводит к возрастанию относительного накопления ПСМА-специфичных лигандов в нецелевых (неопухолевых) тканях и, соответственно, токсическим эффектам. В исследовании [21] пациенты получали по 8 МБк ^{225}Ac -ПСМА-617. В последующих циклах РЛТ

вводимая активность была снижена до 7, 6 или 4 МБк в зависимости от ответа на проводимую терапию. Данный подход оказался успешным, так как ни у одного из пациентов не отмечалось ксеростомии 3–4 степени. Кроме того, никто не прервал лечение из-за ксеростомии [20, 21].

Вторым подходом, призванным уменьшить частоту и тяжесть ксеростомии, индуцированной ПСМА-специфичными лигандами с ^{225}Ac , является тандемное введение ^{225}Ac -ПСМА и ^{177}Lu -ПСМА. Использование более низкой активности ^{225}Ac -ПСМА (в среднем 5,3 МБк) в сочетании со стандартной активностью ^{177}Lu -ПСМА (в среднем 6,9 ГБк) позволяет достичь оптимального противоопухолевого эффекта без нежелательной тяжелой ксеростомии, вызываемой введением стандартной активности ^{225}Ac -ПСМА [33, 34]. На сегодняшний день ни в одном из исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности тандемной терапии с ^{225}Ac -ПСМА-617/ ^{177}Lu -ПСМА-617, не сообщалось о развитии у пациентов тяжелой ксеростомии 3–4 степени [33–35].

Несмотря на то, что РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА проводится пациентам с диффузными метастазами в красном костном мозге, а также прошедшим химиотерапевтическое лечение, которое привело к снижению функций костного мозга, данный вид терапии редко ассоциируется с гематологической токсичностью 3–4 степени [17, 21, 24, 30, 36]. Ядерно-физические свойства ^{225}Ac , сочетающие высокую энергию излучения и короткую величину пробега, позволяют эффективно уничтожить диффузные костные микрометастазы и ограничивать облучение костного мозга. В самом крупном на сегодняшний день ретроспективном исследовании, включающим 106 пациентов с мКРРПЖ и множественными скелетными метастазами (20 и более очагов), было показано, что, несмотря на исходное нарушение функции костного мозга, РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 не приводила к значительному ухудшению гематологических показателей [24]. Только у одного пациента после 7 циклов РЛТ развилась тромбоцитопения 4 степени. Анемия или лейкопения 4-й степени и выше не наблюдалась. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения 3 степени наблюдались у 1 (0,9%), 3 (2,8%) и 2 (1,9%) пациентов соответственно. У 63 (59,4%), 66 (62,3%) и 73 (68,9%) пациентов уровни гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов в крови оставались стабильными (токсичность 0 степени) на протяжении всего лечения соответственно. Кроме того, по данным многофакторного анализа значимыми предикторами возникновения гематотоксичности у пациентов с обширными скелетными метастазами после РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617, являются возраст (чем моложе пациенты, тем выше риск развития гематотоксичности), наличие почечной недостаточности и количество циклов проведенной терапии [24].

По данным недавно опубликованного мета-анализа, из 256 пациентов, получавших лечение ^{225}Ac -

ПСМА, анемия, лейкопения и тромбоцитопения 3 степени и выше наблюдались у 12,8%, 8,3% и 6,3% пациентов соответственно [43].

Из-за физиологической экспрессии ПСМА в почках и преимущественно почечной экскреции ^{225}Ac -ПСМА-617 за счет клубочковой фильтрации существует вероятность возникновения радиационной нефротоксичности. В ряде исследований сообщалось о нефротоксичности 1–2 степени, наблюдавшейся у 14–25% пациентов, получивших РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА [27]. При наличии у пациентов исходной почечной недостаточности терапия с ^{225}Ac -ПСМА может стать причиной нефротоксичности 3–4 степени [21]. В исследовании [50] сообщалось о возникновении хронической болезни почек у двух пациентов с имеющимися поражениями почек (гидронефроз) после терапии мКРРПЖ с ^{225}Ac -ПСМА-617. У пациента с единственной почкой и почечной недостаточностью 3 степени до РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА после лечения развилась нефротоксичность 4 степени [20]. Необходима тщательная оценка исходного уровня почечной функции, поскольку у пациентов с хроническими заболеваниями почек может развиться нефротоксичность 3–4 степени после РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА. Кроме того, почки — органы с поздней реакцией на лучевую терапию, и радиационно-индуцированная почечная дисфункция может развиваться спустя годы, что следует учитывать практикующим врачам.

Обсуждение. Таргетная радионуклидная терапия с использованием низкомолекулярных лигандов, специфичных к ПСМА и меченных актинием-225 (^{225}Ac -ПСМА-617 или ^{225}Ac -ПСМА-I&T), стала многообещающим методом лечения мКРРПЖ. К настоящему времени данный вид терапии получили уже около 600 пациентов. РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА — эффективная и безопасная терапевтическая стратегия против мКРРПЖ, включая опухоли, резистентные к традиционным методам лечения, а также в случае неэффективности РЛТ с ^{177}Lu -ПСМА. Согласно имеющимся на сегодняшний день публикациям, у большей части пациентов после нескольких циклов РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 или ^{225}Ac -ПСМА-I&T отмечалось существенное снижение уровня ПСА, причем более чем у половины пролеченных пациентов уровень ПСА снижался более чем на 50%. Лечение достаточно хорошо переносится, в том числе и пациентами со сниженным функциональным резервом костного мозга. Наиболее часто встречаемым осложнением РЛТ является ксеростомия — сухость во рту, обусловленная повреждением слюнных желез.

В Российской Федерации РЛТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 проводится лишь в некоторых медицинских центрах [51, 52]. Изготовление ^{225}Ac -ПСМА-617 осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н. Продемонстрирована высокая эффективность проведенного лечения. Тем не менее необходимы проспективные клинические исследования, чтобы подтвердить эффективность

и безопасность РЛТ с использованием ^{225}Ac -ПСМА у пациентов с мКРРПЖ.

Заключение. За последние годы в лечении мКРРПЖ произошли существенные изменения, обусловленные, в первую очередь, широким внедре-

нием методов радионуклидной терапии. РЛТ с ПСМА-специфичными лигандами, меченными ^{225}Ac , является высокоэффективным методом терапии пациентов с мКРРПЖ, исчерпавших все возможные варианты противоопухолевой терапии.

Сведения об авторах:

Тищенко Виктория Константиновна — доктор биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной ядерной медицины 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; e-mail: vikshir82@mail.ru; ORCID 0000-0001-8983-5976; SPIN 2724-0930;

Крылов Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами 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; e-mail: krylov.mrrc@mail.ru; ORCID 0000-0001-6655-5592; SPIN 2555-1790;

Кочетова Татьяна Юрьевна — старший научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами 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; e-mail: tat_mail@inbox.ru; ORCID 0000-0002-7809-1059; SPIN 7542-9537;

Шуринов Андрей Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами 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; e-mail: shurinov@mail.ru; ORCID 0000-0003-4934-2012; SPIN 7212-4642;

Власова Оксана Петровна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной ядерной медицины Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель заведующего отделом сопровождения грантов и внешних контрактов Центра инновационных радиологических и регенеративных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4; ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной ядерной медицины 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; e-mail: somina@inbox.ru; ORCID 0000-0001-5170-9595; SPIN 2554-3985;

Шегай Петр Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий Центром инновационных радиологических и регенеративных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4; e-mail: dr.shegai@mail.ru; ORCID 0000-0001-8901-4596; SPIN 6849-3221;

Иванов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор 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; e-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID 0000-0001-7689-6032; SPIN 4264-5167;

Карпин Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор 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. Королева, д. 4; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: karpin@mail.ru; ORCID 0000-0001-8784-8415; SPIN 1759-8101.

Information about authors:

Viktoria K. Tishchenko — Dr. of Sci. (Biol.), head of the laboratory of experimental nuclear medicine of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region; 249031, Russia; e-mail: vikshir82@mail.ru; ORCID 0000-0001-8983-5976;

Valeriy V. Krylov — Dr. of Sci. (Med.), head of the department of radiosurgical treatment with open radionuclides of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region; 249031, Russia; e-mail: krylov.mrrc@mail.ru; ORCID 0000-0001-6655-5592;

Tatiana Yu. Kochetova — senior researcher of the department of radiosurgical treatment with open radionuclides of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region; 249031, Russia; e-mail: tat_mail@inbox.ru; ORCID 0000-0002-7809-1059;

Andrey Yu. Shurinov — Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the department of radiosurgical treatment with open radionuclides of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region; 249031, Russia; e-mail: shurinov@mail.ru; ORCID 0000-0003-4934-2012;

Oksana P. Vlasova — Cand. of Sci. (Biol.), leading researcher of the laboratory of experimental nuclear medicine of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, deputy of the head of grants and external contracts department of the centre of innovative radiological and regenerative technologies of

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Korolyova str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia; e-mail: somina@inbox.ru; ORCID 0000–0001–5170–9595;

Petr V. Shegaj — Cand. of Sci. (Med.), head of the centre of innovative radiological and regenerative technologies of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Korolyova str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia; e-mail: dr.shegai@mail.ru; ORCID 0000–0001–8901–4596;

Sergey A. Ivanov — Dr. of Sci. (Med.), professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region; 249031, Russia; e-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID 0000–0001–7689–6032;

Andrey D. Kaprin — Dr. of Sci. (Med.), professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Korolyova str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia; head of the department of urology and operative nephrology with a course of oncurology of Medical Institute of RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; e-mail: kaprin@mail.ru; ORCID 0000–0001–8784–8415.

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 — *В.К. Тищенко, В.В. Крылов, П.В. Шегай, С.А. Иванов, А.Д. Каприн*; сбор и анализ данных — *В.К. Тищенко, Т.Ю. Кочетова, А.Ю. Шуринов, О.П. Власова*; подготовка рукописи — *В.К. Тищенко, О.П. Власова*.

Author contribution. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *VKT, VVK, PVS, SAI, ADK* aided in the concept and plan of the study; *VKT, TyuK, AyuS, OPV* provided collection and analysis of data; preparation of the manuscript: *VKT, OPV*.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Поступила/Received: 01.10.2024

Принята к печати/Accepted: 29.11.2024

Опубликована/Published: 29.12.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 2. С. 211–247. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B. et al. Prostate cancer. Clinical recommendations. *Modern Oncology*, 2021, Vol. 23, No. 2, pp. 211–247 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.2.200959.
- Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Хижга В.В. и др. Рак предстательной железы: современная ситуация в России и г. Санкт-Петербурге по данным медико-статистических показателей // *Онкоурология*. 2023. Т. 19, № 1. С. 102–114. [Popov S.V., Guseynov R.G., Khizha V.V. et al. Prostate cancer: current situation in Russia and Saint Petersburg according to medical statistical indicators. *Oncurology*, 2023, Vol. 19, No. 1, pp. 102–114. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114>.
- Song H., Guja K.E., Iagaru A. PSMA theragnostics for metastatic castration resistant prostate cancer // *Trans. Oncol.* 2022. Vol. 22. P. 101438. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101438.
- Алексеев Б.Я., Nyushko K.M., Gaľanov R.A. и др. Эпидемиология и естественное течение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в российской популяции // *Онкоурология*. 2022. Т. 18, № 2. С. 111–122. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Gaľanov R.A. et al. Epidemiology and natural history of non-metastatic castration prostate cancer in modern economics. *Oncurology*, 2022, Vol. 18, No. 2, pp. 111–122 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122>.
- Vorster M., Satheke M.M., Boff S.R.J., Ng K.L. Theranostics in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer // Prostate Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications, 2021. Chapter 6. Pp. 81–96. doi: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.theranostics.2021.
- Jeitner T.M., Babich J.W., Kelly J.M. Advances in PSMA theranostics // *Transl. Oncol.* 2022. Vol. 22. P. 101450. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101450.
- AlSadi R., Bouhali O., Dewji S., Djekidel M. ¹⁷⁷Lu-PSMA Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Mini-Review of State-of-the-Art // *Oncologist*. 2022. Vol. 27, No. 12. P. e957–e966. doi: 10.1093/oncolo/oyac216.
- Sartor O., de Bono J., Chi K.N. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385, No. 12. P. 1091–1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
- Ferrier M.G., Radchenko V. An appendix of radionuclides used in targeted alpha therapy // *J. Med. Imaging. Radiat. Sci.* 2019. Vol. 50. P. S58–S65. doi: 10.1016/j.jmir.2019.06.051.
- Chavoshi M., Mirshahvalad S.A., Metser U., Veit-Haibach P. ⁶⁸Ga-PSMA PET in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of the observer agreement // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2022. Vol. 49, No. 3. P. 1021–1029. doi: 10.1007/s00259-021-05616-5.
- Satheke M., Bruchertseifer F., Vorster M., Morgenstern A., Lawal I.O. Global Experience with PSMA-based alpha therapy in prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021. Vol. 49. P. 30–46. doi: 10.1007/s00259-021-05434-9.
- Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. P. 1402–1418. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
- Heinzel A., Boghos D., Mottaghy F.M. et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019. Vol. 46. P. 1054–1062. doi: 10.1007/s00259-019-4258-6.
- Grubmuller B., Rasul S., Baltzer P. et al. Response assessment using [⁶⁸Ga]Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer // *Prostate*. 2020. Vol. 80. P. 74–82. doi: 10.1002/pros.23919.

15. Fanti S., Goffin K., Hadaschik B.A. et al. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021. Vol. 48, No. 2. P. 469–476. doi: 10.1007/s00259-020-04934-4.
16. Lawal I.O., Mokoala K.M.G., Mahapane J. et al. A prospective intra-individual comparison of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT, [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA ZOL PET/CT, and [^{99m}Tc]Tc-MDP bone scintigraphy for radionuclide imaging of prostate cancer skeletal metastases // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021. Vol. 48. P. 134–142. doi: 10.1007/s00259-020-04867-y.
17. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Giesel F.L. et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57, No. 12. P. 1941–1944. doi: 10.2967/jnumed.116.178673.
18. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H. et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding // *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58, No. 10. P. 1624–1630. doi: 10.2967/jnumed.117.191395.
19. Satheke M.M., Lawal I.O., Bal C. et al. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study // *Lancet Oncol.* 2024. Vol. 25, No. 2. P. 175–183. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00638-1.
20. Satheke M., Bruchertseifer F., Knoesen O. et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019. Vol. 46, No. 1. P. 129–138. doi: 10.1007/s00259-018-4167-0.
21. Satheke M., Bruchertseifer F., Vorster M. et al. Predictors of Overall and Disease-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Receiving ²²⁵Ac-PSMA-617 Radioligand Therapy // *J. Nucl. Med.* 2020. Vol. 61, No. 1. P. 62–69. doi: 10.2967/jnumed.119.229229.
22. Satheke M., Bruchertseifer F., Vorster M. et al. mCRPC Patients Receiving ²²⁵Ac-PSMA-617 Therapy in the Post-Androgen Deprivation Therapy Setting: Response to Treatment and Survival Analysis // *J. Nucl. Med.* 2022. Vol. 63, No. 10. P. 1496–1502. doi: 10.2967/jnumed.121.263618.
23. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis // *J. Hematol. Oncol.* 2018. Vol. 11, No. 1. P. 125. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0669-2>.
24. Lawal I.O., Morgenstern A., Vorster M. et al. Hematologic toxicity profile and efficacy of [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 α -radioligand therapy of patients with extensive skeletal metastases of castration-resistant prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2022. Vol. 49, No. 10. P. 3581–3592. doi: 10.1007/s00259-022-05778-w.
25. Satheke M., Bruchertseifer F., Vorster M. et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2023. Vol. 50, No. 7. P. 2210–2218. doi: 10.1007/s00259-023-06165-9.
26. Bal C., Yadav M., Ballal S. et al. Clinical Experience on ²²⁵Ac-PSMA-617 Targeted Alpha Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients: Safety and Efficacy Results // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60 (Suppl. 1). P. 462. https://jnm.snmjournals.org/content/60/supplement_1/462.
27. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K. et al. Efficacy and safety of ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients // *Theranostics*. 2020. Vol. 10. P. 9364–9377. doi: 10.7150/thno.48107.
28. Satapathy S., Mittal B.R., Sood A. et al. Health-related quality-of-life outcomes with Actinium-225-prostate-specific membrane antigen-617 therapy in patients with heavily pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer // *Indian J. Nucl. Med.* 2020. Vol. 35. P. 299–304. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_130_20.
29. Sen I., Thakral P., Tiwari P. et al. Therapeutic efficacy of ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in patients of metastatic castrate resistant prostate cancer after taxane-based chemotherapy // *Ann. Nucl. Med.* 2021. Vol. 35, No. 7. P. 794–810. doi: 10.1007/s12149-021-01617-4.
30. Ballal S., Yadav M.P., Satapathy S. et al. Long term survival outcomes of salvage [²²⁵Ac]Ac PSMA 617 targeted alpha therapy in patients with PSMA expressing end stage metastatic castration resistant prostate cancer: a real world study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2023. Vol. 50. P. 3777–3789. doi: 10.1007/s00259-023-06340-y.
31. Ilhan H., Gosewisch A., Boning G. et al. Response to ²²⁵Ac-PSMA-I&T after failure of long-term ¹⁷⁷Lu-PSMA RLT in mCRPC // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021. Vol. 48. P. 1262–1263. doi: 10.1007/s00259-020-05023-2.
32. Zacherl M.J., Gildehaus F.J., Mittlmeier L. et al. First clinical results for PSMA-targeted α -therapy using ²²⁵Ac-PSMA-I&T in advanced-mCRPC patients // *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62. P. 669–674. doi: 10.2967/jnumed.120.251017.
33. Khreish F., Ebert N., Ries M. et al. ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2020. Vol. 47. P. 721–728. doi: 10.1007/s00259-019-04612-0.
34. Rosar F., Hau F., Bartholoma M. et al. Molecular imaging and biochemical response assessment after a single cycle of [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 tandem therapy in mCRPC patients who have progressed on [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 monotherapy // *Theranostics*. 2021. Vol. 11. P. 4050–4060. doi: 10.7150/thno.56211.
35. Rosar F., Krause J., Bartholomä M. et al. Efficacy and Safety of [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 Augmented [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Highly Advanced mCRPC with Poor Prognosis // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 722. doi: 10.3390/pharmaceutics13050722.
36. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H. et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control // *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59, No. 5. P. 795–802. doi: 10.2967/jnumed.117.203539.
37. Tauber R.L., Feuerecker B., Knorr K. et al. Safety and efficacy of Ac-225-PSMA-617 in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) after failure of Lu-177-PSMA // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. P. v342. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz248.029>.
38. Van der Doelen M.J., Mehra N., van Oort I.M. et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation therapy // *Urol. Oncol.* 2021. Vol. 39, No. 10. P. 729.e7–729.e16. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.002.
39. Feuerecker B., Tauber R., Knorr K. et al. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA // *Eur. Urol.* 2021. Vol. 79, No. 3. P. 343–350. doi: 10.1016/j.eururo.2020.11.013.
40. Sanli Y., Kuyumcu S., Simsek D.H. et al. ²²⁵Ac-Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy for Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Experience // *Clin. Nucl. Med.* 2021. Vol. 46, No. 12. P. 943–951. doi: 10.1097/RLU.00000000000003925.
41. Rupp N.J., Umbricht C.A., Pizzuto D.A. et al. First Clinicopathologic Evidence of a Non-PSMA-Related Uptake Mechanism for ⁶⁸Ga-PSMA-11 in Salivary Glands // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60. P. 1270–1276. doi: 10.2967/jnumed.118.222307.

42. Langbein T., Chausse G., Baum R.P. Salivary gland toxicity of PSMA radioligand therapy: Relevance and preventive strategies // *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59. P. 1172–1173. doi: 10.2967/jnumed.118.214379.
43. Satapathy S., Sood A., Das C.K., Mittal B.R. Evolving role of ^{225}Ac -PSMA radioligand therapy in metastatic castration resistant prostate cancer—a systematic review and meta-analysis // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021. Vol. 24, No. 3. P. 880–890. doi: 10.1038/s41391-021-00349-w.
44. Yilmaz B., Nisli S., Ergul N. et al. Effect of external cooling on ^{177}Lu -PSMA uptake by the parotid glands // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60. P. 1388–1393. doi: 10.2967/jnumed.119.226449.
45. Harsini S., Saprunoff H., Alden T. et al. The effects of monosodium glutamate on PSMA radiotracer uptake in men with recurrent prostate cancer: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled intraindividual imaging study // *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62. P. 81–87. doi: 10.2967/jnumed.120.246983.
46. Majer P., Jančařík A., Krecmerova M. et al. Discovery of Orally Available Prodrugs of the Glutamate Carboxypeptidase II (GCPII) Inhibitor 2-Phosphonomethylpentanedioic Acid (2-PMPA) // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59, No. 6. P. 2810–2819. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00062.
47. Baum R.P., Langbein T., Singh A. et al. Injection of Botulinum Toxin for Preventing Salivary Gland Toxicity after PSMA Radioligand Therapy: an Empirical Proof of a Promising Concept // *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. Vol. 52, No. 1. P. 80–81. doi: 10.1007/s13139-017-0508-3.
48. Mueller J., Langbein T., Mishra A., Baum R.P. Safety of High-Dose Botulinum Toxin Injections for Parotid and Submandibular Gland Radioprotection // *Toxins.* 2022. Vol. 14. P. 64. doi: 10.3390/toxins14010064.
49. Rathke H., Kratochwil C., Hohenberger R. et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing ^{225}Ac -PSMA-617 RLT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. Vol. 46. P. 139–147. doi: 10.1007/s00259-018-4135-8.
50. Pelletier K., Côté G., Fallah-Rad N. et al. CKD after ^{225}Ac -PSMA617 therapy in patients with metastatic prostate cancer // *Kidney Int. Rep.* 2021. Vol. 6. P. 853–856. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.006.
51. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Сигов М.А. и др. Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ^{225}Ac -ПСМА для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2024. Т. 7, № 1. С. 30–40. [Kochetova T.Yu., Krylov V.V., Sigov M.A. et al. Pilot Safety Study of Increased Activities (Doses) of ^{225}Ac -PSMA for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*, 2024, Vol. 7, No. 1, pp. 30–40 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-30-40>.
52. Майстренко Д.Н., Станжевский А.А., Важенина Д.А. и др. Радиолигандная терапия препаратами на основе радионуклида ^{225}Ac : опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова // *Лучевая диагностика и терапия.* 2022. Т. 13, № 4. С. 86–94. [Maystrenko D.N., Stanzhevskii A.A., Vazhenina D.A. et al. Radioligand therapy with drugs based on radionuclide ^{225}Ac : experience of A.M. Granov Russian scientific center of radiology and surgical technologies. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2022, Vol. 13, No. 4, pp. 86–94 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94>.

Тематические издания, посвященные изучению COVID-19



Монографии подготовлены в виде избранных лекций по отдельным направлениям как информационно-аналитические издания для непрерывного медицинского образования с использованием первого клинического опыта. На основании анализа публикаций ведущих клиник и лабораторий, работающих в области изучения новой коронавирусной инфекции COVID-19, освещены природа вируса, патогенез и клинические проявления заболевания. Дан анализ применяемых методов лечения и профилактики. Введены элементы анализа течения инфекции в различных регионах и странах мира, представлено осмысление авторами эпидемического процесса и организации помощи больным. В ряду диагностических методов описаны клинические, лабораторные и инструментальные, включая молекулярно-биологические, биохимические, радиологические исследования возможных изменений. Уделено особое внимание иммунной системе и органам пищеварения при COVID-19.

Издания подготовлены для врачей и клинических ординаторов различного профиля, работающих в период развития эпидемии коронавирусной инфекции, аспирантов и студентов медицинских вузов.

Приобрести книги вы можете на сайте
Балтийского медицинского образовательного центра
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55