

УДК 616-006.04-08:615.849:615.37

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94>

## РАДИОЛИГАНДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ НА ОСНОВЕ РАДИОНУКЛИДА $^{225}\text{Ac}$ : ОПЫТ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА А. М. ГРАНОВА

Д. Н. Майстренко<sup>✉</sup>, А. А. Станжевский<sup>✉</sup>, Д. А. Важенина<sup>✉\*</sup>, М. В. Одинцова<sup>✉</sup>, С. А. Попов<sup>✉</sup>,  
В. Б. Номоконова<sup>✉</sup>, Л. А. Чипига<sup>✉</sup>, К. А. Сапрыкин<sup>✉</sup>, А. В. Громов<sup>✉</sup>, С. К. Васильев<sup>✉</sup>

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

**ВВЕДЕНИЕ:** Пептидорецепторная терапия на основе радионуклида  $^{225}\text{Ac}$  за счет таргетного воздействия на опухолевые клетки является наиболее перспективным методом лечения пациентов с генерализованными формами нейроэндокринных опухолей и кастрационно-резистентном раке предстательной железы.

**ЦЕЛЬ:** Оценка эффективности радиолигандной терапии лекарственными радиофармпрепаратами, мечеными  $^{225}\text{Ac}$ .

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Радиолигандная терапия на основе радионуклида  $^{225}\text{Ac}$  была проведена 7 пациентам с генерализованным раком предстательной железы и 3 пациентам с нейроэндокринными опухолями.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Системная лучевая терапия препаратами  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА 617 и  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ показала свою эффективность в клинической практике — у пациентов отмечается снижение уровня накопления радиофармпрепарата (РФП) в патологических очагах при ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА и  $^{68}\text{Ga}$ -ДОТАТАТЕ; снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови (для рака предстательной железы); уменьшение проявлений астенического, болевого и карциноидного (для нейроэндокринных опухолей) синдромов. Дозиметрические исследования позволяют оценить биораспределение радиофармацевтического лекарственного препарата в организме, накопление в органах-мишенях и очагах поражения.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Назначение данного вида лечения требует комплексного подхода, основанного на тщательном изучении медицинской документации, оценке рецепторного статуса опухолевой ткани, своевременном выявлении и прогнозировании нежелательных реакций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** радиолигандная терапия, онкология, тераностика, рак предстательной железы, нейроэндокринные опухоли

\*Для корреспонденции: Важенина Дарья Андреевна, e-mail: [dariavazhenina@mail.ru](mailto:dariavazhenina@mail.ru)

**Для цитирования:** Майстренко Д.Н., Станжевский А.А., Важенина Д.А., Одинцова М.В., Попов С.А., Номоконова В.Б., Чипига Л.А., Сапрыкин К.А., Громов А.В., Васильев С.К. Радиолигандная терапия препаратами на основе радионуклида  $^{225}\text{Ac}$ : опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 4. С. 86–94, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94>.

## RADIOLIGAND THERAPY WITH DRUGS BASED ON RADIONUCLIDE $^{225}\text{Ac}$ . EXPERIENCE OF A. M. GRANOV RUSSIAN SCIENTIFIC CENTER OF RADIOLOGY AND SURGICAL TECHNOLOGIES

Dmitry N. Maystrenko<sup>✉</sup>, Andrei A. Stanzhevskii<sup>✉</sup>, Daria A. Vazhenina<sup>✉\*</sup>, Maria V. Odintsov<sup>✉</sup>,  
Sergey A. Popov<sup>✉</sup>, Valeria B. Nomokonova<sup>✉</sup>, Larisa A. Chipiga<sup>✉</sup>, Kirill A. Saprykin<sup>✉</sup>, Alexey V. Gromov<sup>✉</sup>,  
Sergey K. Vasiliev<sup>✉</sup>

Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

**INTRODUCTION:** Peptide receptor therapy based on the  $^{225}\text{Ac}$  radionuclide, due to the targeted effect on tumor cells, is the most promising method of treatment for patients with generalized forms of neuroendocrine tumors and castration-resistant prostate cancer.

© Авторы, 2022. Издательство ООО «Балтийский медицинский образовательный центр». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CCBY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

**OBJECTIVE:** The aim of the work was to evaluate the effectiveness of radioligand therapy of medicinal radiopharmaceuticals with  $^{225}\text{Ac}$ .

**MATERIALS AND METHODS:** Radioligand therapy based on  $^{225}\text{Ac}$  radionuclide was performed in 7 patients with generalized prostate cancer and 3 patients with neuroendocrine tumors.

**RESULTS:** Systemic radiation therapy with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA 617 and  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATE showed its effectiveness in clinical practice — patients have a decrease in the level of accumulation of the radiopharmaceutical (RP) in pathological foci on PET-CT with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE; a decrease in the level of prostate-specific antigen (PSA) in the blood (for prostate cancer); reduction of manifestations of asthenic, pain and carcinoid (for neuroendocrine tumors) syndromes. Dosimetric studies make it possible to assess the biodistribution of a radiopharmaceutical drug in the body, accumulation in target organs and lesions.

**CONCLUSION:** The appointment of this type of treatment requires an integrated approach based on a thorough study of medical records, assessment of the receptor status of the tumor tissue, timely detection and prediction of adverse reactions.

**KEYWORDS:** radioligand therapy, oncology, theranostics, prostate cancer, neuroendocrine tumors

\*For correspondence: Daria A. Vazhenina, e-mail: dariavazhenina@mail.ru

**For citation:** Maystrenko D.N., Stanzhevskii A.A., Vazhenina D.A., Odintsova M.V., Popov S.A., Savchenko O.N., Nomokonova V.B., Chipiga L.A., Saprykin K.A., Gromov A.V., Vasiliev S.K. Radioligand therapy with drugs based on radionuclide  $^{225}\text{Ac}$ : experience of A. M. Granov Russian scientific center of radiology and surgical technologies // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022. Vol. 13, No. 4. P. 86–94, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94>.

**Введение.** Изучение рецепторного статуса опухолевых клеток расширяет возможности таргетного терапевтического воздействия различной природы, с минимизацией повреждающего действия на здоровые ткани [1, с. 201].

Радиолигандная системная терапия оказывает прицельное действие на опухолевые клетки с определенным рецепторным статусом. В настоящее время ведется активная разработка таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для терапии различных видов опухолей, наибольшее внимание уделяется образованиям нейроэндокринной природы и раку предстательной железы [2, с. 1627–1629]. Механизм действия основан на сродстве РФЛП к рецепторам соматостатина SSTR 2 (соматостатиновые трансмембранные рецепторы — somatostatin seven-transmembrane domain receptor) типа и простатспецифическому антигену. Благодаря проведению позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радионуклидом  $^{68}\text{Ga}$  со специфическим лигандом приходит понимание потенциальной эффективности пептидорепторной терапии за счет выявления плотности различных типов соматостатиновых рецепторов на опухолевых клетках. Применение ПЭТ у этой категории больных позволяет провести эффективное стадирование заболевания, оценить вовлечение в специфический процесс крупных сосудов, полых органов и т.д. [3, с. 41–42]. В роли терапевтических радионуклидов обычно выступают  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{225}\text{Ac}$  [1, с. 206; 4, с. 2–15; 5, с. 4498].  $^{225}\text{Ac}$  является альфа-излучающим радионуклидом, распадающимся по каскаду с испусканием нескольких альфа-частиц с высокой линейной передачей энергии, что повышает радиобиологический эффект по сравнению с  $^{177}\text{Lu}$  [5, с. 4499]. Воздействие альфа-частиц обеспечивает двухцепочечный разрыв ДНК и более быструю гибель опухо-

левой клетки, с одной стороны, и минимизирует повреждение окружающих здоровых тканей — с другой [6, с. 3968; 7, с. 464].

**Цель.** Оценка эффективности радиолигандной терапии РФЛП, меченных  $^{225}\text{Ac}$ , на основании клинических примеров и проведение радиометрических исследований для определения сроков выведения РФЛП из организма.

**Задачи:**

1) оценить эффективность пептидорецепторной терапии с  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 у пациентов с генерализованным раком предстательной железы и  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ у пациентов с метастатическими прогрессирующими нейроэндокринными опухолями;

2) оценить выраженность токсических реакций после радионуклидной терапии  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 и  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ;

3) оценить скорость выведения РФЛП из организма на основании радиометрических исследований.

**Материалы и методы.** Использование препаратов одобрено этическим комитетом ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А. М. Гранова:  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 протокол № 03-04/2021 от 30.04.2021 г.;  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ протокол № 01-01/2022 от 20.01.2022 г. Информированное согласие получено от каждого пациента.

**РФЛП.**  $^{225}\text{Ac}$  является альфа-излучателем с периодом полураспада 9,9 суток, энергией излучения 5,94 МэВ. РФЛП готовятся в условиях отделения циклотронных радиофармпрепаратов центра и их последующее использование регламентируется Федеральным законом 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказом Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н.

Радиолигандная терапия  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 и  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ подразумевает внутривенное введение РФЛП с периодичностью один раз каждые

6–8 недель; с разовой терапевтической дозой 6–8 МБк (из расчета 100 кБк на кг массы тела пациента); количеством курсов от 4 до 8.

В центре РНЦРХТ им. акад. А. М. Гранова с июня 2021 г. проводится радиолигандная терапия на основе радионуклида  $^{225}\text{Ac}$  препаратами  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 пациентам с генерализованным раком предстательной железы и  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ, предназначенным для лечения прогрессирующих и/или неоперабельных нейроэндокринных опухолей. Основные характеристики пациентов, получающих пептидрецепторную терапию на основе радионуклида  $^{225}\text{Ac}$ , приведены в таблице.

и  $^{68}\text{Ga}$ -ДОТАТАТЕ, с активностью от 104 до 140 МБк, на аппарате Discovery 690, GE. Описание результатов осуществлялось по стандартной методике, по критериям PERCIST 1.1 [9]. Ангионевросцинтиграфия проводилась перед каждым курсом, за 2–5 дней до введения терапевтического РФЛП, с использованием  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, на аппарате Discovery 630, GE, по протоколу «Ангионевросцинтиграфия с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ)». Описание результатов осуществлялось по стандартной методике [10, с. 157].

Оценка результатов общего и биохимического анализов крови проводилась по представленным

Таблица  
Основные характеристики пациентов, получающих пептидрецепторную терапию РФЛП на основе радионуклида  $^{225}\text{Ac}$

Table

Main characteristics of patients receiving RFLP peptide receptor therapy based on  $^{225}\text{Ac}$  radionuclide

	Количество пациентов	Количество курсов	Средний возраст	Пол
$^{225}\text{Ac}$ -ПСМА 617	7	20	61,7	Мужской
$^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ	3	8	39,3	Женский

Для лечения препаратом  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 отбирали пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастатическим поражением костей скелета, лимфатических узлов/внутренних органов. Прогрессирующие на фоне проведенного лекарственного и хирургического лечения неоперабельные больные с метастатическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (G1 и G2), имеющие соматостатиновые трансмембранные рецепторы, получали системную лучевую терапию препаратом  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ.

Обязательным условием для назначения радиолигандной терапии было наличие молекулярно-биологической мишени, подтвержденное результатами ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с ПСМА- и ДОТАТАТЕ-лигандами и интенсивным накоплением РФЛП в очагах поражения ( $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$  раза выше, чем в паренхиме печени). К основным противопоказаниям относили ПЭТ-негативные очаги с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА или  $^{68}\text{Ga}$ -ДОТАТАТЕ; гидронефроз и/или обструкцию мочевыводящих путей; для пациентов с нейроэндокринными опухолями — значимые клинические проявления карциноидного синдрома.

Для объективной оценки эффективности лечения мы опирались на динамику общего состояния пациента по шкале ECOG, изменение уровня показателей ПСА в плазме крови, результаты ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА и  $^{68}\text{Ga}$ -ДОТАТАТЕ (уровень активности в маркерных очагах, появление новых очагов, размеры субстрата на КТ-граммах) и оценку общего состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [8]. ПЭТ в режиме «Whole body» проводилась пациентам перед каждым курсом системной лучевой терапии с использованием РФП  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА

заклучениям на бумажных носителях, полученным в сторонних лабораториях.

Оценка токсического воздействия РФЛП на организм пациентов проводилась на основании анализа результатов общего и биохимического анализов крови, ангионевросцинтиграфии. Снижение концентрации гемоглобина до 90 г/л; лейкоцитов ниже  $2,5 \times 10^9$ /л; тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9$ /л; повышение уровня креатинина крови до 130 мкмоль/л, мочевины 10 ммоль/л являлись показателями проявления токсического действия. Снижение СКФ ниже 60 мл/мин указывало на нарушение функций почек. Степень выраженности ксеростомии градуировалась по степеням тяжести, основывалась на оценке качества функционирования слюнных, слезных желез и субъективных ощущениях пациента [11, с. 260].

В случае обнаружения данных изменений пациентам назначали симптоматическую терапию, консультацию соответствующих специалистов, при неэффективности выше указанных мероприятий, введение РФЛП не проводилось.

**Радиометрические исследования.** Помимо оценки терапевтического действия РФЛП, проводили радиометрические исследования, включающие в себя скintiграфическое сканирование в режиме «Whole Body», отбор проб мочи и крови в установленные временные промежутки.

Для оценки остаточной активности в теле пациента проводили скintiграфию в режиме «Whole Body» без введения дополнительного РФЛП на аппарате Discovery 630, GE. При сканировании использовался среднеэнергетический коллиматор, протокол из трех энергетических пиков — 80 кэВ; 184 и 415 кэВ. Сканирование проводилось после

введения РФЛП до первой микции, через 4, 24, 48 и 72 ч. Сбор данных проводили на два детектора в передней и задней проекциях, общее время сканирования составляло 25–30 мин в зависимости от роста пациента. При обработке скинтиграфических изображений определяли общее значение зарегистрированных событий на каждом из детекторов, при дальнейшем анализе использовали усредненное значение с обоих детекторов.

Отбор каждой полной микции мочи проводили в течение первых 4–5 ч после введения пациентам РФЛП. Дополнительно проводили отбор проб мочи раз в сутки у пациентов, которые оставались в стационаре. Для каждой пробы фиксировали общую массу. Для измерений отбирали необходимый объем в специальную тару.

Отбор проб крови проводили в стандартные одноразовые пробирки для отбора крови с гепарином через 0,5–1, 2 и 3–4 ч после введения РФЛП. Дополнительно проводили отбор проб крови раз в сутки у пациентов, которые остались в стационаре.

Измерения активности  $^{225}\text{Ac}$  в пробах проводились на спектрометре гамма-излучения TSP-DX-100-РАС-РКГ-1 (АМЕТЕК, США, ORTEC) на базе НИИРГ им. П. В. Рамзаева. Для определения удельной активности проб их взвешивали в таре и из полученной массы вычитали массу тары. Удельную активность определяли как отношение активности в пробе к массе пробы.

В связи с продолжением проведения пациентам курсов лечения и постоянным накоплением данных в настоящей работе представлены только обработанные данные о радиологическом исследовании.

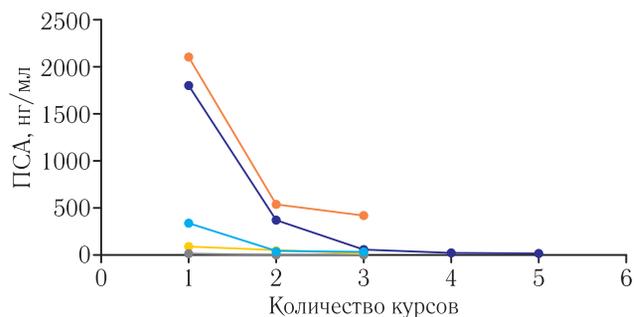
**Результаты.** Все вычисления проводились с использованием программного обеспечения Excel.

**Радиолигандная терапия препаратом  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617.** По результатам данных лабораторно-диагностических исследований всех пациентов, проходящих радиолигандную терапию препаратом  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617, по ПЭТ-КТ регистрировались снижение уровня накопления РФЛП в патологических очагах, уменьшение размеров визуализируемого по КТ субстрата, отсутствие новых очагов; отмечалось снижение уровня ПСА (рис. 1) и улучшение общего состояния ввиду уменьшения проявлений болевого и астенического синдромов.

Системная лучевая терапия  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 была прекращена 4 пациентам после трех курсов по причинам:

- гематологическая токсичность III степени — 1 пациент;
- прогрессирование процесса — 3 пациента.

Признаками прогрессирования процесса являлись рост ПСА, появление по данным ПЭТ-КТ новых метаболически активных очагов, повышение уровня накопления диагностического РФЛП, меченого  $^{68}\text{Ga}$ , в ранее определяющихся образованиях и увеличение их размеров по КТ; ухудшение общего



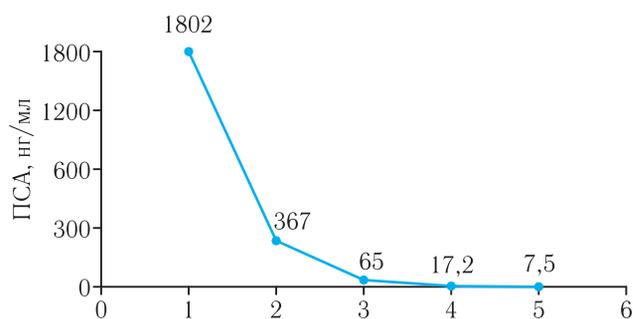
**Рис. 1.** Динамика ПСА у пациентов, проходящих радиолигандную терапию  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 (нг/мл)  
**Fig. 1.** Dynamics of PSA in patients undergoing radioligand therapy  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 (ng/ml)

состояния, некорректируемые изменения в показателях крови.

**Клинический пример № 1.** Пациент 1961 г.р., с диагнозом: рак предстательной железы сT3aN0M0 III ст. 2 кл. гр. 03.2015 АДТ с 05.2015. ДЛТ 04-06.2016. Прогрессирование — поражение костей 01.2018 МХТ доцетаксел №42 02.2018-07.2020. Абиратерон 10.2020-04.2021. Кабазитаксел № 6 05-09.2021. Прогрессирование — энзалутамид с 11.2021. С 12.2021 г. терапия  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617.

Гистологическое заключение: Ацинарная аденокарцинома простаты, сумма Глисона 10 (5+5).

Динамика ПСА представлена на рис. 2.



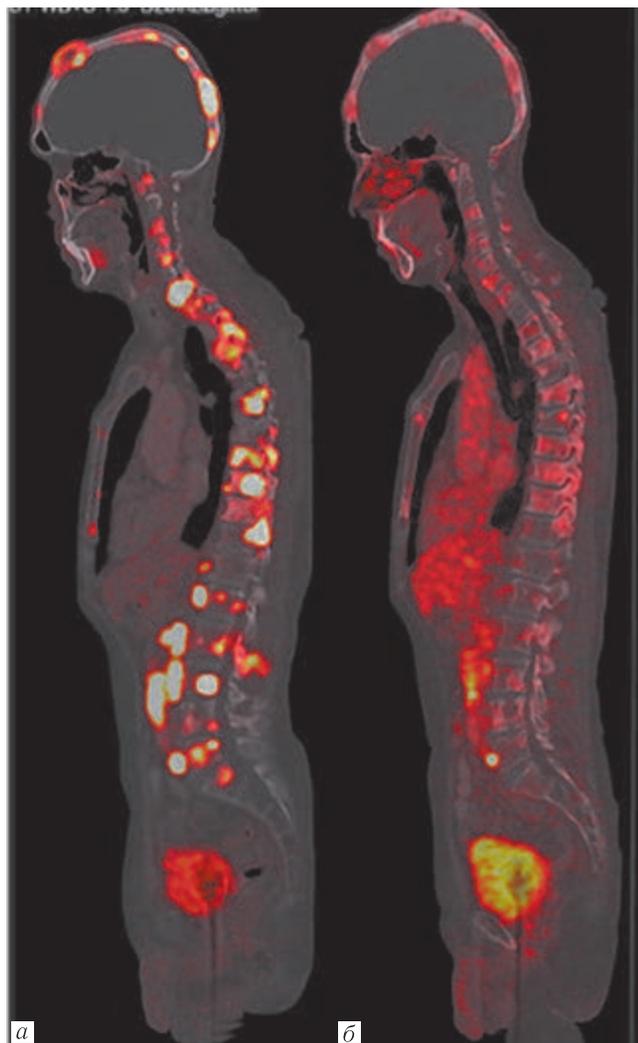
**Рис. 2.** Динамика ПСА на фоне терапии  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617

**Fig. 2.** Dynamics of PSA during therapy with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617

По результатам ПЭТ-КТ перед первым курсом  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 (рис. 3, а) отмечалось множественное поражение костей скелета и забрюшинных лимфатических узлов с высоким уровнем накопления РФП  $\text{SUV}_{\text{max}}=43,78$ . Перед четвертым курсом по ПЭТ-КТ данным (рис. 3, б) регистрируется снижение уровня накопления РФП в большинстве очагов  $\text{SUV}_{\text{max}}=5,98$ , уменьшение (вплоть до исчезновения) патологического субстрата по КТ.

В настоящее время пациент продолжает получать пептидорецепторную терапию  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617. Состояние удовлетворительное (ECOG — 0), клинически значимых нарушений со стороны костного мозга и почек не определяется.

**Пептидорецепторная терапия  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ.** По анализу результатов ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ДОТАТАТЕ



**Рис. 3.** ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА: *а* — до первого курса; *б* — перед четвертым курсом

**Fig. 3.** PET-CT with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA: *a* — up to 1<sup>st</sup> course; *b* — before the 4<sup>th</sup> course

у всех трех пациенток, проходящих терапию с  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ТАТЕ, регистрировалось снижение уровня накопления РФЛП в патологических очагах, уменьшение размеров визуализируемого по КТ субстрата, отсутствие новых очагов; отмечалось улучшение общего состояния ввиду уменьшения проявлений карциноидного, болевого и астенического синдромов.

**Клинический пример № 2.** Пациентка 1972 г.р. Диагноз: Нейроэндокринная опухоль (G3 — Ki 67 — 28%) тела поджелудочной железы pT4N1M1 IV (множественные в печень билобарно — до 8 см, кости, брюшины, парааортальные лимфатические узлы). Биопсия опухоли печени от 11.2019. Состояние после ТТ (Сорафениб) с 2018 по 2019 г. Прогрессирование. Состояние после двух циклов внутриартериальной химиоэмболизации метастазов в печени от февраля и марта 2020 г. Состояние после терапии (Афинитор). Стабилизация заболевания. 15.06.2020 г. Операция. Лапаротомия. Корпорокаудальная резекция поджелудочной железы. Спленэктомия. Левосторонняя нефрэктомия. Резекция селезеночного изгиба ободочной кишки.

Парциальная резекция задней стенки желудка. Парциальная резекция диафрагмы. Холецистэктомия. Лимфодиссекция. Дренажирование брюшной полости. Продолжение терапии препаратом Сутент от 09.2020. Частичный ответ. Продолжение эндovasкулярного лечения — три цикла. 25.02.2021 — Операция. Резекция VI сегмента печени, паратуморальная резекция III, VII сегментов печени. Иммуногистохимическое заключение: метастаз высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G2 (Ki 67 — 9%). Продолжение эндovasкулярного лечения — 3 цикла. 06.08.2021 — Операция. Ламинэктомия Th<sub>12</sub>, удаление на уровне позвонка Th<sub>12</sub>, декомпрессия нервных структур. Спондилосинтез Th<sub>11</sub>–L<sub>1</sub>. Состояние на фоне терапии сунитинибом. Прогрессирование от 02.2022 г. Увеличение размеров и числа очагов в костях, по брюшине, специфическая лимфоаденопатия средостения, брюшной полости. Осложнение. Астения (ECOG 1–2). Анемия средней степени тяжести.

С марта 2022 г. пептидорецепторная терапия  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ.

По результатам ПЭТ-КТ перед первым курсом  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ (рис. 4, *а*) отмечалось множественное поражение костей скелета, печени, лимфатических узлов шеи, забрюшинных лимфатических узлов с высоким уровнем накопления РФЛП  $\text{SUV}_{\text{max}}=64,81$ .

Перед четвертым курсом по ПЭТ-КТ данным (рис. 4, *б*) регистрируется снижение уровня накопления РФЛП в большинстве очагов  $\text{SUV}_{\text{max}}=23,47$ , уменьшение патологического субстрата по КТ.

В настоящее время пациентке планируется продолжить пептидорецепторную терапию  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ. Состояние удовлетворительное (ECOG — 0), клинически значимых нарушений со стороны костного мозга и почек не определяется.

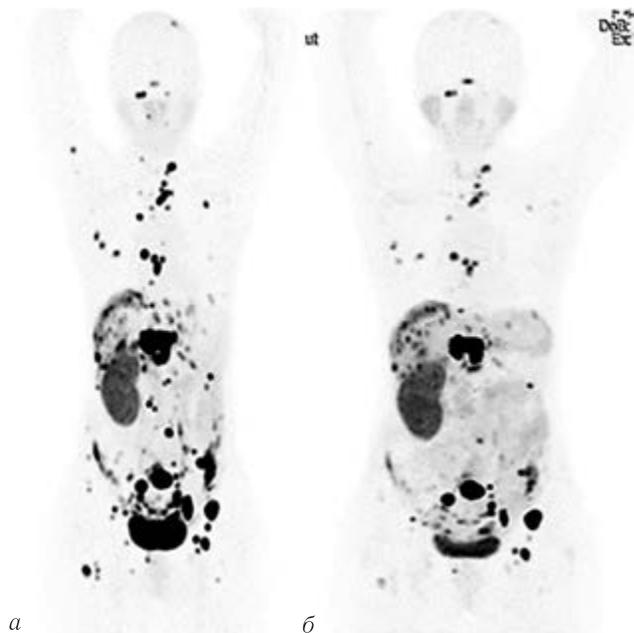
Результаты настоящего исследования показали, что ксеростомия встречалась в 100% случаев у пациентов, проходящих терапию  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617, но ее клинические проявления были невыраженными и легко купировались медикаментозными средствами местного действия.

Гематологическая токсичность I–II степени отмечалась у 5 (71%) пациентов; III степени — у одного (14%) пациента.

Нефротоксичности отмечено не было, но у пяти пациентов отмечалось прогрессивное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 3 до 12% от исходного уровня.

У пациентов, проходящих терапию  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617, усиление клинических проявлений карциноидного синдрома в виде приливов, озноба наблюдали у одного пациента; повышение температуры тела в первые 48 ч до субфебрильных цифр — у одного пациента.

Клинически значимых изменений в показателях красной крови ни у одного пациента после введения  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ не наблюдалось.



**Рис. 4.** ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ДОТАТАТЕ: *a* — до первого курса; *б* — после третьего курса  
**Fig. 4.** PET-CT with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE: *a* — up to 1<sup>st</sup> course; *б* — after 3<sup>th</sup> courses

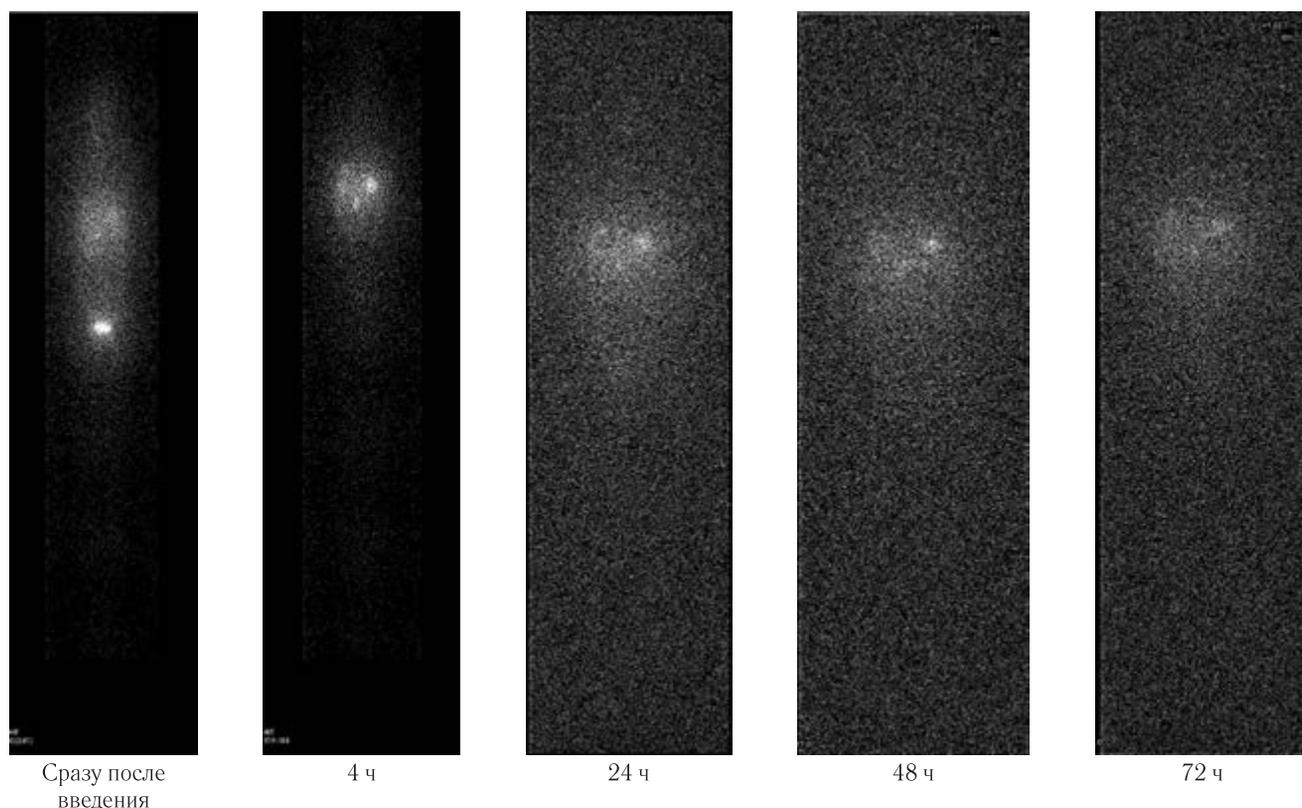
Нефротоксичности отмечено не было, но у всех пациентов отмечалось прогрессивное снижение СКФ от 3% до 10% от исходного уровня. Однако противопоказаний к проведению следующих курсов системной лучевой терапии не выявлено, даже у пациентки с выполненной нефрэктомией в анамнезе.

**Радиометрические исследования.** На рис. 5 представлено изменение распределения  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ в теле пациента со временем после введения РФЛП на основании сцинтиграфии.

Обращает на себя внимание визуализация очагового накопления РФЛП в проекции паренхимы печени, становящегося более отчетливым через 4 ч, — соответствует метаболически активным очагам, расположенным в паренхиме печени.

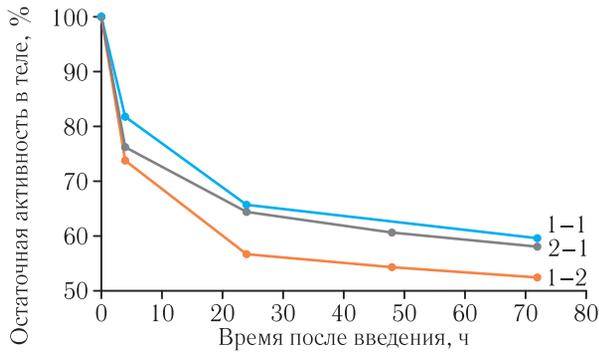
Предварительные результаты оценки активности в пробах у пациентов, проходящих терапию с  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ, показали, что максимальная активность, выводимая с мочой, определялась через 1–3 ч после введения РФЛП, при этом за первое мочеиспускание выводилось до 25% от введенной активности (рис. 7, *a*). Затем наблюдалось снижение активности, выделяемой с мочой. Максимальная удельная активность в крови у пациентов, проходящих терапию с  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ, определялась через 1 час после введения РФЛП (рис. 7, *б*). Впоследствии наблюдается монотонное снижение удельной активности в крови пациентов.

Предварительные результаты оценки активности в пробах мочи пациентов, проходящих терапию с  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА, показали, что у большинства пациентов максимальная активность, выводимая с мочой, отмечается через 1–3 ч после введения РФЛП (рис. 8, *a*). Только у пациента № 3 отмечается рост активности, выводимой с мочой до 24 ч, в обоих случаях введения РФЛП, что может быть связано с особенностью его метаболизма.



**Рис. 5.** Сцинтиграфические изображения пациента во фронтальной проекции после введения  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ в динамике

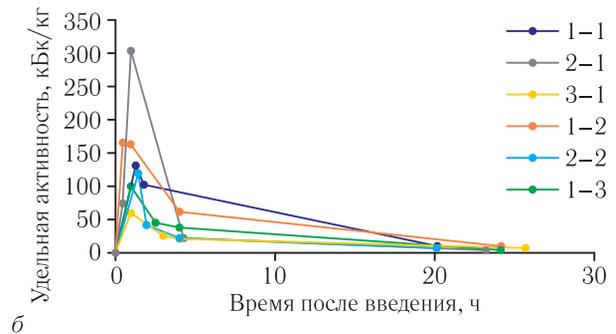
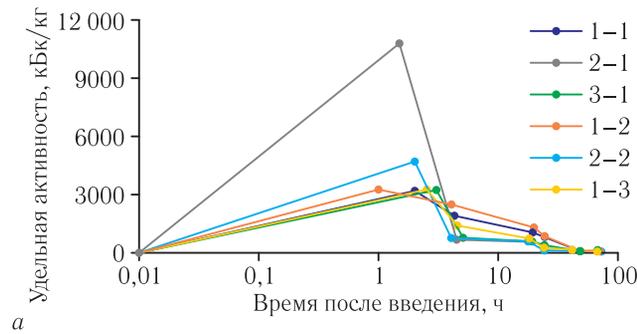
**Fig. 5.** Scintigraphic images of the patient in the frontal projection after the introduction of  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATE in dynamics



**Рис. 6.** Изменение остаточной активности в теле пациентов после введения <sup>225</sup>Ac-ДОТАТАТЕ

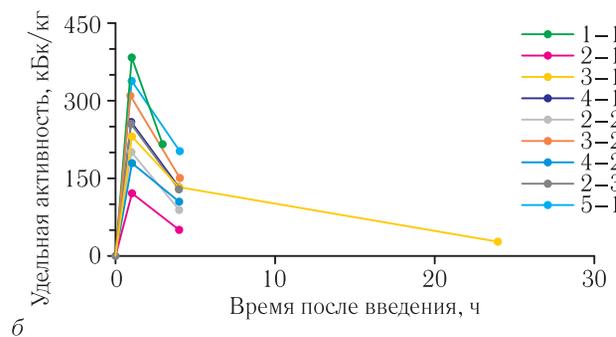
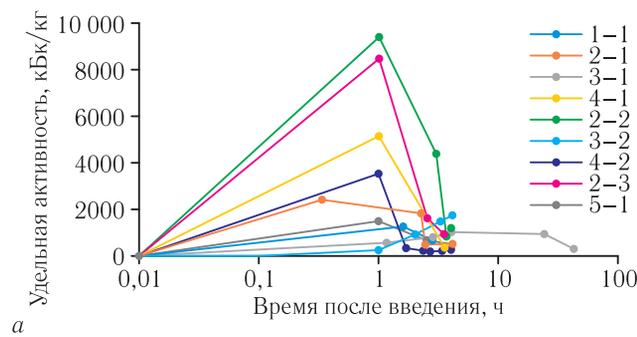
**Fig. 6.** Change in residual activity in the body of patients after administration <sup>225</sup>Ac-DOTATATE

**Заключение.** На основании проведенного исследования можно говорить об эффективности пептид-рецепторной терапии с РФЛП, меченными <sup>225</sup>Ac, у пациентов с генерализованными опухолями нейроэндокринной природы и раком предстательной железы. Клинически значимых токсических реакций со стороны почек отмечено не было. Повреждающее действие на костный мозг было более существенным — отмечалось снижение основных показателей крови у большинства пациентов. Однако назначение данного вида лечения требует комплексного подхода, основанного на тщательном изучении медицинской документации, оценке рецепторного статуса опухолевой ткани, своевременном выявлении и прогнозировании нежелательных реакций. Радиологические



**Рис. 7.** Удельная активность, в пробах у пациентов, проходящих терапию с <sup>225</sup>Ac-ДОТАТАТЕ в разные промежутки времени: *a* — пробы мочи; *б* — пробы крови

**Fig. 7.** Specific activity, in samples from patients undergoing therapy with <sup>225</sup>Ac-DOTA TATE at different time intervals: *a* — urine samples; *б* — blood samples



**Рис. 8.** Удельная активность в пробах у пациентов, проходящих терапию с <sup>225</sup>Ac-ПСМА-617 в разные промежутки времени: *a* — пробы мочи; *б* — пробы крови

**Fig. 8.** Specific activity in samples from patients undergoing therapy with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 at different time intervals: *a* — urine samples; *б* — blood samples

Проведенные измерения активности в пробах крови у пациентов, проходящих терапию с <sup>225</sup>Ac-ПСМА-617, показывают, что активность достаточно быстро вымывается из крови и уже через 4 ч после введения РФЛП удельная активность в крови снижается в 2 раза относительно удельной активности, определенной через 1 час после введения (рис. 8, б).

исследования и оценки активности <sup>225</sup>Ac в организме пациентов и их биологических жидкостях (кровь, моча) позволят сформировать представление о скорости распределения препарата, интенсивности захвата очагами-мишенями, а также сформулировать радиологические критерии выписки для этой категории пациентов.

**Сведения об авторах:**

Майстренко Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; SPIN 7363-4840; ORCID 0000-0001-8174-7461;

- Станжевский Андрей Алексеевич* — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70SPIN 4025–4260; ORCID 0000–0002–1630–0564;
- Важенина Дарья Андреевна* — доктор медицинских наук, врач-радиолог лаборатории изотопных методов исследования, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: dariavazhenina@mail.ru; SPIN 2411–6704; ORCID 0000–0002–6236–709X;
- Одинцова Мария Викторовна* — кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением №1 (дневной стационар) с группой радионуклидной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: agafmariya@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1795–6933;
- Попов Сергей Александрович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: spsergey27@mail.ru; SPIN 2615–8848; ORCID 0000–0002–9567–3376;
- Номоконова Валерия Борисовна* — врач-онколог радиотерапевтического отделения №1 (дневной стационар) с группой радионуклидной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: valerya.nomokonova@yandex.ru; SPIN 3614–6669; ORCID 0000–0001–5336–8341;
- Чипига Лариса Александровна* — кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П. В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий «Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; e-mail: larisa.chipiga@gmail.com; SPIN 3920–7798; ORCID 0000–0001–9153–3061;
- Сапрыкин Кирилл Александрович* — старший научный сотрудник, заведующий лабораторией дозиметрии природных источников федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П. В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; e-mail: k.saprykin@niirg.ru; SPIN 1950–9242; ORCID 0000–0003–2387–7051;
- Громов Алексей Валерьевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией аварийного реагирования федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П. В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; e-mail: a.gromov@niirg.ru; SPIN 7536–0928; ORCID 0000–0003–2149–0822;
- Васильев Сергей Константинович* — кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник акционерного общества «Радиевый институт имени В. Г. Хлопина»; Санкт-Петербург, 2-й Муринский просп., д. 28; e-mail: skv@khlopin.ru; ORCID 0000–0002–3510–2336.

**Author information:**

- Dmitry N. Maystrenko* — Dr. of Sci (Med.), Head of A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; SPIN 7363–4840; ORCID 0000–0001–8174–7461;
- Andrei A. Stanzhevskii* — Dr. of Sci (Med.), Deputy Director for Research, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; SPIN 4025–4260; ORCID 0000–0002–1630–0564;
- Daria A. Vazhenina* — Dr. of Sci (Med.), Radiologist Laboratory of Isotope Research Methods, Chief Researcher A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; e-mail: dariavazhenina@mail.ru; SPIN 2411–6704; ORCID 0000–0002–6236–709X;
- Maria V. Odintsova* — Cand. of Sci. (Med.), Head of radiotherapy department No. 1 (day hospital) with the radionuclide therapy group Russian Scientific Center for A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; e-mail: agafmariya@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1795–6933;
- Sergey A. Popov* — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Oncology and X-Ray Scientific Methods of Diagnosis and Treatment A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; e-mail: spsergey27@mail.ru; SPIN 2615–8848; ORCID 0000–0002–9567–3376;
- Valeria B. Nomokonova* — oncologist of the radiotherapy department No 1 (day hospital) with the radionuclide therapy group A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation; St. Petersburg, Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; SPIN 3614–6669; ORCID 0000–0001–5336–8341;
- Larisa A. Chipiga* — Cand. of Sci. (Med.), research fellow, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P. V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being St. Petersburg, st. Mira, 8; research fellow, A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation; St. Petersburg, Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; docent, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg; e-mail: larisa.chipiga@gmail.com; SPIN 3920–7798; ORCID 0000–0001–9153–3061;
- Kirill A. Saprykin* — Senior Researcher Head of the Laboratory for Dosimetry of Natural Sources Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P. V. Ramzaev Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; St. Petersburg, st. Mira, 8; e-mail: k.saprykin@niirg.ru; SPIN 1950–9242; ORCID 0000–0003–2387–7051;
- Alexey V. Gromov* — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, head of emergency response laboratory Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P. V. Ramzaev Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; St. Petersburg, st. Mira, 8; e-mail: a.gromov@niirg.ru; SPIN 7536–0928, ORCID 0000–0003–2149–0822;
- Sergey K. Vasiliev* — Ph.D. Leading Researcher Radium Institute named after V.G. Khlopin JOINT-STOCK COMPANY; St. Petersburg, 2nd Murinsky Ave, 28; e-mail: skv@khlopin.ru; ORCID 0000–0002–3510–2336.

**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 — *Д. Н. Майстренко, А. А. Станжевский*. Сбор и математический анализ данных — *Д. А. Важенина, М. В. Одинцова, С. А. Попов, В. Б. Номоконова, Л. А. Чипига, К. А. Сапрыкин, А. В. Громов, С. К. Васильев*. Подготовка рукописи — *Д. А. Важенина, Л. А. Чипига, М. В. Одинцова, С. А. Попов*.

**Authors' contributions.** All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *DNM, AAS* aided in the concept and plan of the study; provided collection and mathematical analysis of data: *DAV, MVO, SAP, VBN, LACH, KAS, AVG, SKV*; manuscript preparation: *DAV, LACH, MVO, SAP*.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Соответствие принципам этики:** Использование препаратов одобрено этическим комитетом ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А. М. Гранова: 225Ас-ПСМА-617 протокол № 03-04/2021 от 30.04.2021 г.; 225Ас-ДОТАТАЕ протокол № 01-01/2022 от 20.01.2022 г. Информированное согласие получено от каждого пациента.

**Adherence to ethical standards:** The use of drugs has been approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution of the Russian Academy of Sciences. akad. A. M. Granova:  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 protocol № 03-04/2021 from 30.04.2021;  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE protocol № 01-01/2022 from 20.01.2022. Informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 08.11.2022.  
Принята к печати/Accepted: 25.11.2022.  
Опубликована/Published: 29.12.2022.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Morgenstern A. An Overview of Targeted Alpha Therapy with  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{213}\text{Bi}$  // *Current Radiopharmaceuticals*. 2018. Vol. 11, No. 3, pp. 200–208. doi: 10.2174/1874471011666180502104524.
2. Kratochwil C. Targeted  $\alpha$ -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding // *The Journal of Nuclear Medicine*. 2017. Vol. 58, No. 10, pp. 1624–1631. doi: 10.2967/jnumed.117.191395.
3. Özgüven S. Physiological Biodistribution of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE in Normal Subjects // *Molecular Imaging And Radionuclide Therapy*. 2021. Vol. 30, No. 1, pp. 39–46. doi: 10.4274/mirt.galenos.2021.37268.
4. Hooijman E. Development of [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-PSMA-I&T for Targeted Alpha Therapy According to GMP Guidelines for Treatment of mCRPC // *Pharmaceutic*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 715. doi: 10.3390/pharmaceutics13050715.
5. Birindelli G. In silico study on radiobiological efficacy of Ac-225 and Lu-177 for PSMA-guided radiotherapy // *43<sup>rd</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (USA, New York, 01–05 November 2021 year). New York, 2021. P. 4497–4500. doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9630297.
6. Lunger L. Narrative review: prostate-specific membrane antigen-radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Translational Andrology and Urology*. 2021. Vol. 10, No. 10. P. 3963–3971. doi: 10.21037/tau-20-1135.4.
7. Stefe M. Intra-therapeutic dosimetry of [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-PSMA-617 in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer patients and correlation with treatment outcome // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022. Vol. 49, No. 2. P. 460–469. doi: 10.1007/s00259-021-05471-4.
8. Шкала ECOG. <https://onconet.online/lib/4/diagn/207> (дата обращения 18.11.2022).
9. Критерии PERCIST. <https://recist.eortc.org/recist-1-1-2> (дата обращения 18.11.2022).
10. *Радионуклидная диагностика для практических врачей* / под ред. Ю. Б. Лешманова, В. И. Чернова, Новосибирск: STT, 2004. 387 с. ISBN 5-93629-166-9. *Radionuklidnaya diagnostika dlya prakticheskikh vrachey* / pod redaktsiyey Lishmanova Yu.B., Chernova V.I., Novosibirsk: STT, 2004. 387 s. [Radionuclide diagnostics for practitioners / ed. by Yu. B. Lishmanov, V. I. Chernov. Novosibirsk: STT Publishing house, 2004. 387 p. (In Russ.)].
11. Афанасьев В. В. *Слюнные железы. Болезни и травмы: руководство для врачей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 296 с. ISBN 978-5-9704-2066-9. Afanas'yev V.V. *Slyunnyye zhelezy. Bolezni i travmy: rukovodstvo dlya vrachey*. Moskva: GEOTAR-Media, 2012. 296 s. [Afanasiev V.V. *Salivary glands. Diseases and injuries: a guide for doctors*. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2012. 296 p. (In Russ.)].

Открыта подписка на 1-е полугодие 2023 года.

Подписной индекс:

Объединенный каталог «Пресса России» **42177**