

УДК 616.65-006.55 (075.8)

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85>

РАДИОЛИГАНДНАЯ ТЕРАПИЯ ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ФАРМАКОКИНЕТИКА, БЕЗОПАСНОСТЬ, ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

^{1,7}В. В. Крылов[✉], ^{1,6}Н. С. Легкодимова[✉], ¹Т. Ю. Кочетова[✉], ^{1,3}В. М. Петриев[✉], ¹М. А. Сигов[✉],
¹В. К. Тищенко[✉], ²А. И. Пронин[✉], ¹А. Ю. Шуринов[✉], ¹К. М. Петросян[✉], ¹О. Н. Спиченкова[✉],
¹О. Б. Карякин[✉], ¹В. А. Бирюков[✉], ¹В. Ф. Степаненко[✉], ^{1,4}О. П. Власова[✉], ¹П. В. Шегай[✉], ¹С. А. Иванов[✉],
^{4,5}А. Д. Каприн[✉]

¹Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, г. Обнинск, Россия

²Научный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, Москва, Россия

³Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Обнинск, Россия

⁵Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁶Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина, Москва, Россия

⁷Обнинский институт атомной энергетики — филиал Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Обнинск, Россия

ВВЕДЕНИЕ: В статье представлены результаты исследований клинических возможностей нового отечественного радиофармпрепарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

ЦЕЛЬ: Изучена фармакокинетика, безопасность и переносимость препарата. Исследована переносимость возрастающих активностей — 5, 7,5 и 10 ГБк.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В исследование были включены 12 пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, прогрессирующим на фоне предшествующего лечения. Всем пациентам препарат вводили однократно внутривенно. Первые 4 пациента получили по 5 ГБк ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, следующие 4 пациента второй группы, получили по 7,5 ГБк, а 4 пациента третьей группы — по 10 ГБк. С целью изучения фармакокинетики препарата каждому из 12 пациентов после введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА проводили сцинтиграфию всего тела, ОФЭКТ/КТ. Для изучения динамики выведения препарата из организма выполнялась радиометрия крови и мочи. С целью дозиметрии проводилась оценка величин поглощенных доз внутреннего облучения в метастатических очагах и органах риска. Для изучения безопасности всем пациентам выполнялся общий анализ крови, биохимический анализ крови, до введения и на протяжении 5 недель наблюдения в установленные сроки согласно протоколу клинического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ: По данным сцинтиграфии всего тела и ОФЭКТ/КТ исследуемый препарат продемонстрировал высокое накопление в патологических очагах, его распределение в организме соответствовало данным, полученным при предшествующем ПЭТ/КТ исследовании. Величины поглощенных доз в метастатических очагах сильно различались как у разных пациентов, так и в различных очагах одного и того же пациента. Их значения достигали 30 Гр и более. Радиометрия крови показала, что препарат ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА быстро (в течение первых часов после введения) выводится из кровяного русла. Радиометрия мочи показала, что в течение 2 суток с мочой выводится в среднем более половины от введенной активности (от 34,4 до 88,8%).

ОБСУЖДЕНИЯ: Нежелательные явления: было отмечено усиление болевого синдрома у 2 пациентов, умеренная сухость во рту у 3 пациентов. У большинства пациентов наблюдалась умеренная миелосупрессия. Изменения гематологических показателей имели транзиторный характер, к пятой неделе в большинстве случаев нежелательные явления разрешились без последствий. Осложнений 4-й степени согласно критериям гематологической токсичности NCI CTCAE отмечено не было. Серьезных нежелательных явлений обнаружено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Получены данные, демонстрирующие высокую потенциальную противоопухолевую эффективность препарата. Дозиметрические исследования показали радиационную безопасность работ с препаратом для персонала. Препарат продемонстрировал высокую тропность к опухолевой ткани и безопасность при клиническом применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, радионуклидная терапия, радиолигандная терапия, радиофармпрепарат, ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА

*Для корреспонденции: Крылов Валерий Васильевич, e-mail: krylov.mrrc@mail.ru

Для цитирования: Крылов В.В., Легкодимова Н.С., Кочетова Т.Ю., Петриев В.М., Сигов М.А., Тищенко В.К., Пронин А.И., Шуринов А.Ю., Петросян К.М., Спиченкова О.Н., Карякин О.Б., Бiryukov В.А., Степаненко В.Ф., Власова О.П., Шегай П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Радиолигандная терапия ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Фармакокинетика, безопасность, противоопухолевая эффективность // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 4. С. 75–85, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85>.

RADIOLIGAND THERAPY WITH ^{177}Lu -DOTA-PSMA IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. PHARMACOKINETICS, SAFETY, ANTITUMOUR EFFICACY

^{1,7}Valeriy V. Krylov^{ORCID}, ^{1,6}Nadezhda S. Legkodimova^{ORCID}, ¹Tatiana Yu. Kochetova^{ORCID}, ^{1,3}Vasily M. Petriev^{ORCID},
¹Michail A. Sigov^{ORCID}, ¹Viktoria K. Tishchenko^{ORCID}, ²Artem I. Pronin^{ORCID}, ¹Andrey Yu. Shurinov^{ORCID},
¹Karina M. Petrosyan^{ORCID}, ¹Olga N. Spichenkova^{ORCID}, ¹Oleg B. Karyakin^{ORCID}, ¹Vitaliy A. Biryukov^{ORCID},
¹Valeriy F. Stepanenko^{ORCID}, ^{1,4}Oksana P. Vlasova^{ORCID}, ¹Petr V. Shegaj^{ORCID}, ¹Sergey A. Ivanov^{ORCID}, ^{4,5}Andrey D. Kaprin^{ORCID}

¹A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — FSBI NMRRC, Obninsk, Russia

²N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³Moscow Engineering Physics Institute, Moscow, Russia

⁴National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

⁵Peoples Friendship University of Russia Moscow, Russia

⁶Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Moscow, Russia

⁷Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia

INTRODUCTION: The results of studies of clinical potential of a new domestic radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTA-PSMA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer are presented in this article.

OBJECTIVE: The pharmacokinetics, safety and tolerability of radiopharmaceutical were studied. Tolerability of increasing activities — 5.0, 7.5 and 10.0 GBq was investigated.

MATERIALS AND METHODS: The study included 12 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, who progressed after previous treatment. The first 4 patients was treated by 5 GBq of ^{177}Lu DOTA-PSMA, the next 4 patients of the second group was treated by 7.5 GBq, and the 4 patients of the third group was treated by 10 GBq. Radiopharmacokinetics was studied by whole-body scintigraphy, SPECT/CT, blood and urine radiometry. The radiation-absorbed dose (RAD) of metastases and organs at risk was studied by clinical dosimetry. Safety assessment also was studied by hematological status. All patients was taken a complete blood count, a biochemical blood test before course of therapy treatable and during the case study.

RESULTS: Study data showed high accumulation of ^{177}Lu -DOTA-PSMA the in pathological focus, the distribution in the body conformed to the previous data of PET/CT study. Blood radiometry showed that ^{177}Lu -DOTA-PSMA rapidly excreted from the bloodstream (during the first hours after injection). Urine radiometry showed that, more than half of the injected dose was excreted during 2 days (from 34.4% to 88.8%).

DISCUSSION: During the study was solicited increasing of pain syndrome, dry mouth. Most patients had moderate myelosuppression. Changes in hematological parameters had a transistor character, the adverse event resolved without consequences in 5 week. 4th grade of NCI CTCAE hematological toxicity criteria wasn't identified. Serious adverse events weren't identified too.

CONCLUSIONS: Radiopharmaceutical demonstrated high affinity for tumor tissue and safety in the clinical use. Data, which demonstrating a high potential anti-tumor efficacy of radiopharmaceutical, were obtained. Dosimetric studies showed radiation safety of work with radiopharmaceutical for the personnel.

KEYWORDS: metastatic castration-resistant prostate cancer, radionuclide therapy, radioligand therapy, radiopharmaceutical, ^{177}Lu -DOTA-PSMA

*For correspondence: Valerij V. Krylov, e-mail: krylov.mrrc@mail.ru

For citation: Krylov V.V., Legkodimova N.S., Kochetova T.Yu., Petriev V.M., Sigov M.A., Tishchenko V.K., Pronin A.I., Shurinov A.Yu., Petrosyan K.M., Spichenkova O.N., Karyakin O.B., Biryukov V.A., Stepanenko V.F., Vlasova O.P., Shegaj P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Radioligand therapy with ^{177}Lu -DOTA-PSMA in metastatic castration-resistant prostate cancer. Pharmacokinetics, safety, antitumour efficacy // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022. Vol. 13, No. 4. P. 75–85, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85>.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний, занимающее второе место в структуре онкопатологии мужского населения Российской Федерации (после опухолей легкого, трахеи и бронхов). По темпам прироста РПЖ лидирует среди всех онкологических заболеваний. За 10 лет численность контингента больных на 100 тыс. населения увеличилась с 84,6 до 187,3, т.е. более чем в 2 раза [1, с. 16].

Наиболее тяжелой и сложной формой/стадией РПЖ является метастатический кастрационно-резистентный рак (мКРРПЖ), который имеет наиболее неблагоприятный прогноз и требует наиболее сложных подходов к лечению. Зарегистрированные стандартные терапевтические опции при мКРРПЖ представлены гормонотерапией (абиратерон, энзалутамид, апалутамид), химиотерапией (доцетаксел, кабацитаксел), радионуклидной терапией радия хлоридом [^{223}Ra] (применяется при отсутствии висцеральных метастазов), терапией олапарибом (используется при наличии мутации генов *BRCA1/2* или *ATM*).

Таргетная радионуклидная терапия (радиолигандная ПСМА-терапия ^{177}Lu -ПСМА и ^{225}Ac -ПСМА) сегодня позволяет решать терапевтические задачи даже в случаях, когда другие методы оказались недостаточно эффективными. Метод основан на высокой экспрессии ПСМА в злокачественных опухолях предстательной железы, что наиболее активно проявляется при метастатических, в основном гормонорефрактерных карциномах. При этом низкий уровень экспрессии ПСМА в здоровых органах и тканях минимизирует лучевое воздействие на здоровые ткани.

Радиолигандная терапия (РЛТ) была разработана в Германии (университет Гейдельберг), где впервые был синтезирован и применен ^{177}Lu -ПСМА-617 [2, с. 914–920]. Первые сообщения о клиническом использовании метода были опубликованы в 2015 г. [3, с. 987–988]. На сегодняшний день эта терапия показала себя в качестве наиболее эффективного метода лечения мКРРПЖ [4, с. 1091–1103]. Завершившееся в 2021 г. крупное международное рандомизированное исследование VISION показало преимущество радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 над стандартными опциями лечения как в безрецидивной, так и в общей выживаемости [4, с. 1091–1103; 5].

Доказанная зарубежной клинической практикой и рандомизированными исследованиями высокая эффективность РЛТ и необходимость развития этой терапевтической опции в России обусловили актуальность работ по созданию и клиническим исследованиям отечественного препарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА.

Цель. Изучение потенциальных возможностей нового отечественного радиофармпрепарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА для лечения пациентов с мКРРПЖ.

Задачи исследования. Изучение фармакокинетики, безопасности и переносимости нового отечественного радиофармпрепарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА у пациентов

с мКРРПЖ. Тестирование возрастающих активностей. Предварительная оценка противоопухолевой эффективности.

Материалы и методы. Использование препарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», протокол № 618 от 01 сентября 2021 г. Информированное согласие получено от каждого пациента. Ввиду того, что отечественный радиофармпрепарат ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА является вновь созданным и его ранее не вводили людям, первые три пациента получили тестовые активности по 0,8–0,9 ГБк для изучения фармакокинетики. Результаты посттерапевтической сцинтиграфии были сопоставлены с данными предшествующего ПЭТ-сканирования с различными ПСМА лигандами.

Согласно дальнейшему протоколу в исследование были включены 12 пациентов, страдающих мКРРПЖ, прогрессирующим на фоне предшествующего лечения. Пациенты были выделены в группы по 4 человека, у которых были изучены восходящие терапевтические активности ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА: 5 ГБк, 7,5 ГБк и 10 ГБк. Всем пациентам препарат вводили однократно внутривенно. Первые 4 пациента получили по 5 ГБк ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, следующие 4 пациента второй группы, получили по 7,5 ГБк, а 4 пациента третьей группы — по 10 ГБк. Период наблюдения за пациентами каждой группы составлял 5 недель. Переход к следующему уровню вводимой активности ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА выполнялся, если в течение 5 недель у пациентов не наблюдалось серьезных нежелательных явлений (СНЯ). В случаях возникновения СНЯ, связанных с исследуемым препаратом, у 2 пациентов из 4 вместо перехода к следующему этапу было предусмотрено повторение предыдущего этапа еще у 2 пациентов.

С целью изучения фармакокинетики препарата каждому из 12 пациентов после введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА проводили сцинтиграфию всего тела через 2 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч. В точке 24 ч также выполняли ОФЭКТ/КТ. Также для изучения динамики выведения препарата из организма выполнялась радиометрия крови (через 5 мин, 1, 3, 6, 9 ч после введения) и радиометрия мочи (каждой порции в течение 2 суток после введения). При дозиметрии проводилась оценка величин поглощенных доз внутреннего облучения в метастатических очагах и органах риска [6, с. 70].

Для оценки радиационной безопасности выполняемых работ с ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА проводились измерения локальных доз облучения пальцев кистей и глаз у медицинского персонала, занятого на фасовке и введении препарата.

Для изучения безопасности всем пациентам выполнялся общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин, железо, общий белок, Са, Р, С-реактивный белок) — до введения

^{177}Lu -ДОТА-ПСМА и через 3 сут. В последующем наблюдении общий анализ крови повторяли через 2, 3, 4 и 5 недель, а биохимический — через 3 и 5 недель после терапевтической процедуры.

Описание процедуры радиолигандной терапии препаратом ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА

— Постановка внутривенной капельной системы.

— Капельное введение 400–500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Болюсное введение радиофармпрепарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА через порт системы или через резиновый узел для дополнительных инъекций. Ввиду того, что терапевтические активности были достаточно высокими (составляли от 5 до 10 ГБк), то при введении радиофармпрепарата использовались радиационно-защитные кожухи на шприцы.

— После болюсного введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА продолжение капельного введения еще 400–500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Общий объем внутривенной гидратации составлял 800–1000 мл. По окончании введения удаление капельной системы из вены с последующей утилизацией, радиационно-загрязненных материалов в хранилище радиоактивных отходов.

— После введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА пациенты помещаются в специализированные радиационно-защитные палаты на 1-е сутки с проведением дозиметрического мониторинга.

Результаты. Самым первым трем пациентам ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА был введен в тестовом режиме активностью 0,83, 0,87 и 0,92 ГБк с целью первичной оценки фармакокинетики, получения визуальной картины распределения препарата, а также для оценки переносимости тестовых дозировок. У всех пациентов препарат продемонстрировал схожее распределение терапевтического и диагностического РФЛП ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА как в случае использования ^{68}Ga -ПСМА-617 (один пациент), так и в случае ^{18}F -ПСМА-1007 (2 пациента). По данным сцинтиграфии всего тела и ОФЭКТ/КТ исследуемый препарат продемонстрировал высокое накопление в патологических очагах, его распределение в организме соответствовало данным, полученным при предшествующем ПЭТ/КТ исследовании. Переносимость у всех пациентов была хорошей, нежелательных реакций отмечено не было.

Затем, согласно разработанному и утвержденному Минздравом России протоколу, в последующее исследование 1-й фазы были включены пациенты, получившие ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА активностью по 5 ГБк, 7,5 ГБк и 10 ГБк (в каждой подгруппе — по 4 пациента).

Фармакокинетика. Фармакокинетика ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА была исследована на основании данных сцинтиграфии всего тела, ОФЭКТ/КТ всего тела, выполненных в различные сроки после введения терапевтических активностей препарата.

Результаты посттерапевтического сканирования были сопоставлены с предшествующими данными ПЭТ/КТ исследования.

Трем из 12 пациентов предтерапевтическое ПЭТ/КТ исследование было выполнено с ^{68}Ga -ПСМА-617, у остальных 9 пациентов для предтерапевтического исследования использовали ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007.

Сравнительные исследования показали высокую степень корреляции между распределением и накоплением диагностических ПЭТ препаратов (^{68}Ga -ПСМА-617 и ^{18}F -ПСМА-1007) при предшествующем ПЭТ/КТ-сканировании и терапевтического ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА при посттерапевтическом исследовании ОФЭКТ/КТ.

Уровень накопления терапевтического ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА в метастатических очагах несколько уступал накоплению диагностических препаратов при ПЭТ/КТ исследованиях, но при этом различия были статистически недостоверными ($p=0,541$).

Корреляционная связь между SUV_{max} в метастатических очагах, выявляемых при посттерапевтических сканированиях (ОФЭКТ/КТ) и предтерапевтических диагностических ПЭТ/КТ исследованиях с ^{18}F -ПСМА и ^{68}Ga -ПСМА оказалась сильной ($r=0,725$ и $0,810$, соответственно). Это дает основания использовать оба этих препарата для отбора пациентов на радиолигандную терапию ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА.

Выполнена оценка поглощенных доз в метастатических очагах. Величины этих доз значительно различались как у разных пациентов, так и в различных очагах одного и того же пациента. Их значения достигали 30 Гр и более. При этом лучевые нагрузки на критические органы (костный мозг, слезные, околушные, подчелюстные железы, кишечник, легкие, почки, печень, мочевого пузырь, селезенка) оказались более чем в 10 раз ниже общепринятых дозовых ограничений при радионуклидной терапии.

Планарные сцинтиграммы всего тела в режиме «whole body», выполненные через 24, 48 и 72 ч после введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, оказывались сходными. За счет более высокой активности препарата в теле пациента скорость выполнения исследования через 24 ч была более быстрой, чем через 48 и 72 ч. Новых очагов или новых данных о распределении препарата на более поздних сроках сканирования выявлено не было. На рис. 1 и 2 представлены данные, отражающие сходство распределения диагностических препаратов (ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-617 и с ^{18}F -ПСМА-1007) и терапевтического (^{177}Lu -ДОТА-ПСМА).

Кроме того, нами были выполнены диагностические ОФЭКТ исследования с низкими активностями терапевтического препарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА (0,7 ГБк). На рис. 3 представлены сравнительные сканы, выполненные с одним и тем же препаратом (^{177}Lu -ДОТА-ПСМА) в диагностической и терапевтической дозировке.

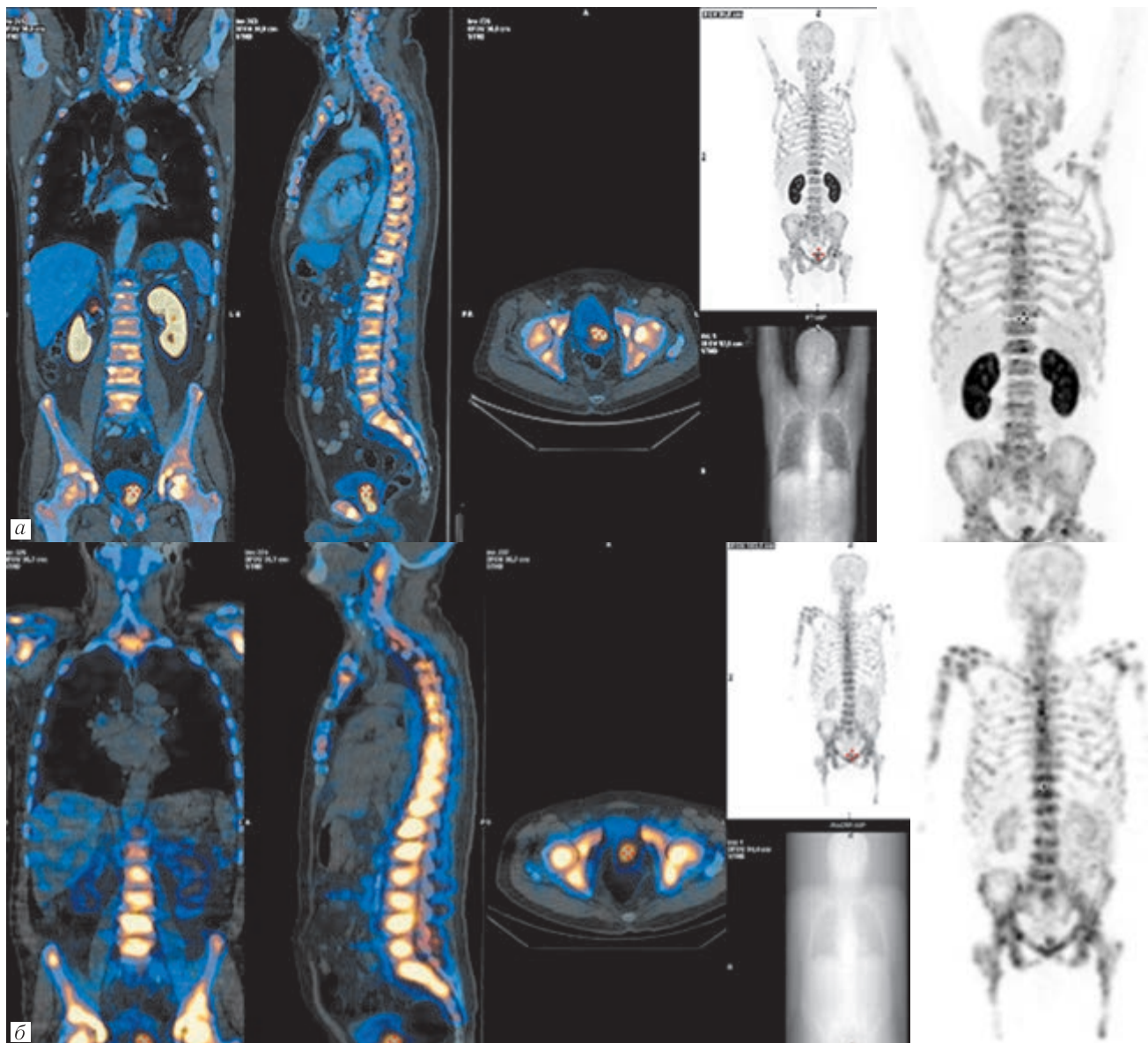


Рис. 1. Сравнительные результаты диагностического (предтерапевтического) ПЭТ/КТ-сканирования и посттерапевтического ОФЭКТ/КТ исследования: *а* — предтерапевтический ПЭТ/КТ скан с ^{68}Ga -ПСМА-617, выполненный за 2 недели до процедуры радиолигандной терапии; *б* — посттерапевтический ОФЭКТ/КТ скан с ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, выполненный через 1 сутки после процедуры РЛТ

Fig. 1. Comparative results of a diagnostic (pre-therapy) PET/CT scan and a post-therapy SPECT/CT scan: *a* — pre-therapy PET/CT scan with ^{68}Ga -PSMA-617 performed 2 weeks before the radioligand treatment; *b* — post-therapy SPECT/CT scan with ^{177}Lu DOTA-PSMA performed 1 day after radiotherapy

Исследования показали, что ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА после внутривенного введения быстро распределяется в органах и тканях, накапливаясь преимущественно в опухолевых очагах. Также отмечалось умеренное накопление в слюнных железах и незначительное в почках, печени, тонком кишечнике. Радиометрия крови показала, что препарат ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА быстро (в течение первых часов после введения) выводится из кровяного русла. Данные по радиометрии крови представлены в табл. 1.

Радиометрия мочи показала, что в течение 2 суток с мочой выводится в среднем более половины от введенной активности (от 34,4 до 88,8%). Данные представлены в табл. 2.

Переносимость. Все пациенты хорошо перенесли процедуры введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА. Патологических реакций и осложнений во время введения не было во всех группах пациентов.

У всех пациентов отмечалось умеренное накопление препарата в слюнных железах, корковом слое почек и слабое накопление в стенке кишечника. Среди нежелательных явлений было отмечено усиление болевого синдрома у 2 пациентов, умеренная сухость во рту — у 3 пациентов. Однако это не потребовало какой-либо медикаментозной коррекции.

Гематологические показатели. Критерием включения в исследование было количество тромбоцитов >90 тыс./мкл, лейкоцитов $>2,0$ тыс./мкл,

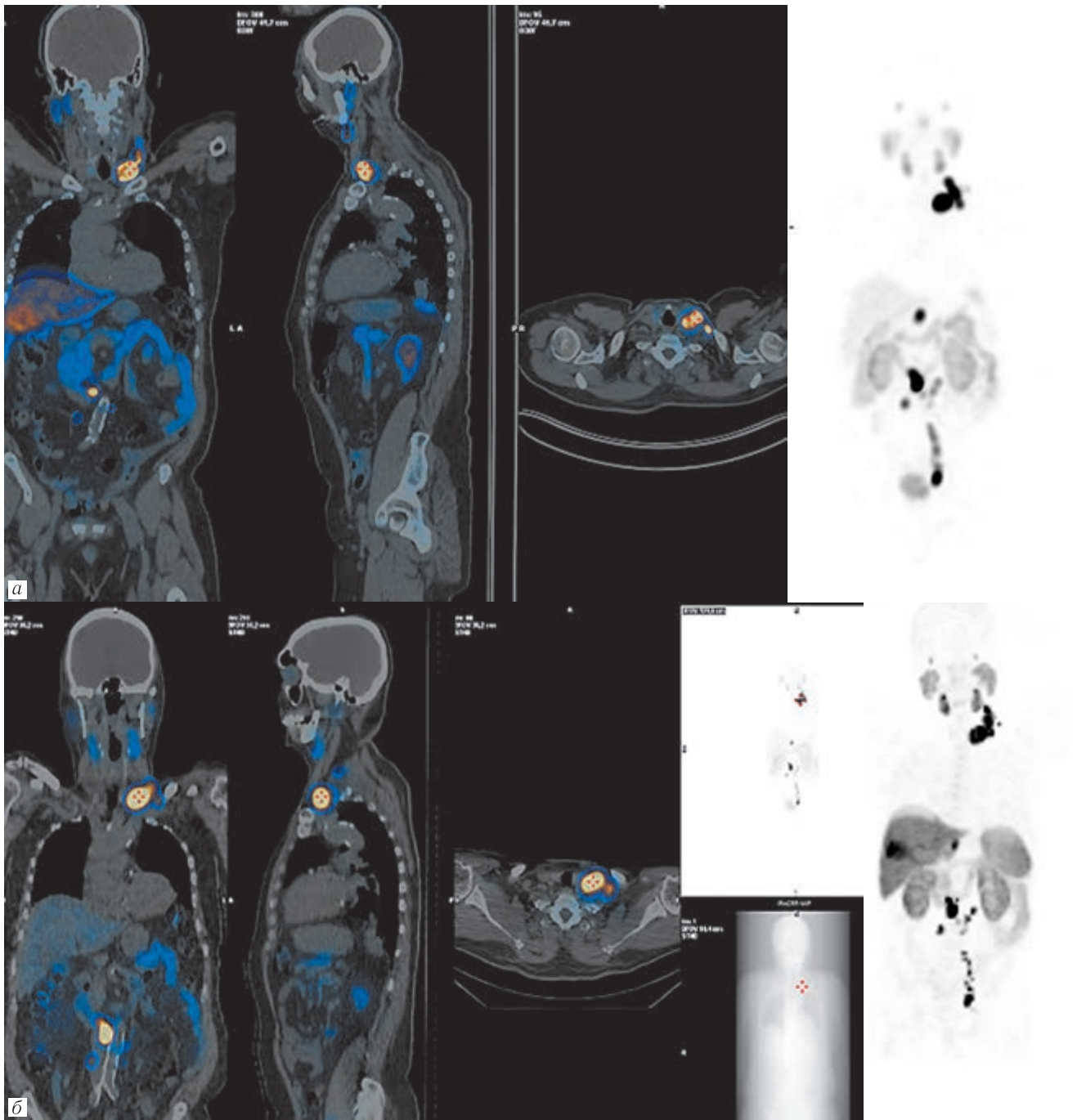


Рис. 2. Сравнительные результаты диагностического (предтерапевтического) ПЭТ/КТ сканирования и посттерапевтического ОФЭКТ/КТ исследования: *a* — предтерапевтический ПЭТ/КТ скан с ^{18}F -ПСМА-1007, выполненный за 10 суток до проведения РЛТ; *б* — посттерапевтический ОФЭКТ/КТ скан с ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, выполненный через 1 сутки после процедуры РЛТ

Fig. 2. Comparative results of a diagnostic (pre-therapy) PET/CT scan and a post-therapy SPECT/CT scan: *a* — pre-therapy PET/CT scan with ^{18}F -PSMA-1007 performed 10 days before radiotherapy; *б* — post-therapy SPECT/CT scan with ^{177}Lu -DOTA-PSMA performed 1 day after radiotherapy

уровень гемоглобина не учитывался. Таким образом, в исследование было включено 8 пациентов с анемией 1-й степени, один пациент с анемией 2-й степени, один пациент с анемией 3-й степени и два пациента с тромбоцитопенией 1-й степени. В группе пациентов, получавших 10 ГБк, был включен пациент с тромбоцитопенией 1-й степени (119 тыс/мкл) и анемией 3-й степени (77 г/л) после 6 курсов радия хлорида [^{223}Ra] (промежуток времени после послед-

него курса радионуклидной терапии радия хлоридом [^{223}Ra] 8 недель, что соответствует критериям включения в исследование).

После проведения терапии ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА у большинства пациентов наблюдалась умеренная миелосупрессия. Снижение показателей гемоглобина не превысило 3% от исходного уровня на момент поступления, усиления выраженности анемии зафиксировано не было.

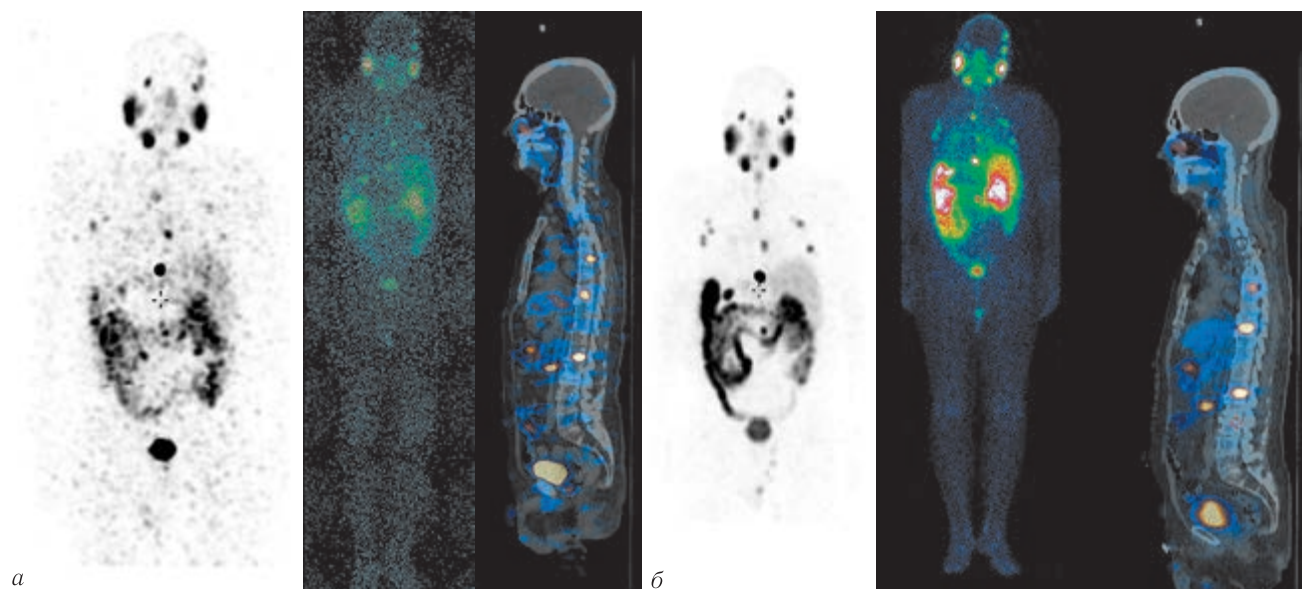


Рис. 3. Сравнительные результаты диагностического и тераностического ОФЭКТ/КТ исследований; *а* — предтерапевтический ОФЭКТ/КТ скан с ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, выполненный за 2 недели до процедуры радиолигандной терапии; *б* — посттерапевтический ОФЭКТ/КТ скан с ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, выполненный через 1 сутки после РЛТ

Fig. 3. Comparative results of diagnostic and theranostic SPECT/CT scans; *a* — pre-therapy ^{177}Lu -DOTA-PSMA SPECT/CT scan performed 2 weeks before the radioligand treatment; *b* — post-therapy ^{177}Lu -DOTA-PSMA SPECT/CT scan performed 1 day after radiotherapy

Доля (%) активности ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА в крови после внутривенного введения

Таблица 1

Fraction (%) of ^{177}Lu -DOTA-PSMA activity in blood after intravenous injection

Table 1

Группы	Пациенты	Время после введения				
		5 мин	1 ч	3 ч	5 ч	8 ч
		Дкр, %				
1 (5 ГБк)	ЛВИ	66,82	25,76	16,91	15,3	8,05
	ЕЮГ	73,15	29,26	14,63	10,64	7,32
	ЕАВ	83,93	28,49	18,48	13,86	11,55
	ГВГ	82,01	27,57	21,92	14,85	12,73
2 (7,5 ГБк)	ИВС	86,22	35,1	18,31	12,97	9,92
	МММ	89,27	55,69	32,76	27,85	11,47
	ДАВ	68,67	49,14	17,64	12,6	8,19
	ИИИ	87,29	25,98	16,65	12,59	7,71
3 (10 ГБк)	КСВ	69,68	30,97	30,91	25,44	16,04
	ЛАЛ	73,02	26,12	37,84	35,71	25,05
	САФ	36,02	10,42	15,19	11,72	9,55
	ХАВ	44,14	15,62	18,33	15,62	11,54

Изменения количества лейкоцитов были зафиксированы у 5 пациентов. Лейкопения 1-й степени была отмечена у двух пациентов из 1-й группы, у одного пациента из 2-й группы и у трех пациентов из 3-й группы. Только у одного из пациентов, получавших 10 ГБк, было зафиксировано изменение степени выраженности лейкопении до 2-й степени на 5-ю неделю наблюдения.

Снижение уровня тромбоцитов было отмечено у 4 пациентов: по одному пациенту из 1-й и 2-й группы и у двух пациентов из 3-й группы. Изменение выраженности тромбоцитопении с 1-й до 3-й степени

было отмечено у пациента с распространенным поражением скелета, выраженной анемией (гемоглобин 77 г/л) и терапией радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе, получавшего 10 ГБк. Количество тромбоцитов у этого пациента снизилось со 119 тыс/мкл до 30 тыс/мкл к пятой неделе, в течение нескольких последующих дополнительных недель наблюдения у пациента сохраняется стойкая тромбоцитопения (40 тыс/мкл). Изменения гематологических показателей имели транзисторный характер, к пятой неделе нежелательные явления разрешились без последствий. Осложнений 4-й степени согласно

критериям гематологической токсичности NCI CTCAE отмечено не было. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было.

Таблица 2
Выведение ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА из организма с мочой
(% от введенной активности в течение 48 ч)

Пациенты	Активность, МБк	Дм, %
ЛВИ	5430	66,7
ЕЮГ	5460	77,5
ЕАВ	5460	63,4
ГВГ	5500	59,6
ИИИ	7400	50,7
МММ	7460	88,8
ДАВ	7550	51,3
ИВС	7570	48,6
ЛАЛ	10 250	62,6
КСВ	10 350	51,3
САФ	10 450	42,6
ХАВ	10 450	34,4

Каждому пациенту не ранее 7 дней до проведения радионуклидной терапии и через 5 недель после процедуры была выполнена динамическая сцинтиграфия почек с использованием препарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пента-тех. Исследование производилось на гамма-камере Nucline X-Ring (Mediso) с использованием стандартного протокола исследования. Снижение общей скорости клубочковой фильтрации — оСКФ (норма по возрасту — более 73 мл/мин) было отмечено на предтерапевтическом этапе у 3 пациентов из 1-й группы, у одного пациента из 2-й группы и 2 пациентов из 3-й группы. При повторном исследовании через 5 недель, после однократного введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, показатели оСКФ оставались в пределах значений, полученных до терапии у данных пациентов. При сравнении полученных параметров при выполнении динамической сцинтиграфии почек не выявлено значимых снижений показателей функционального состояния органа. Проведенная динамическая сцинтиграфия, до и после проведения терапии ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА после введения 5 ГБк, 7,5 ГБк и 10 ГБк, не продемонстрировали значимых снижений функций почек после однократного курса терапии ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА.

Противоопухолевая эффективность. Второстепенной задачей в 1-й фазе исследования была оценка эффективности проводимой радиолигандной терапии. При контрольных обследованиях через 5 недель после применения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА проводилось контрольное исследование уровня ПСА в сыворотке крови пациентов. Исходя из полученных данных, можно сказать, что отмечается снижение уровня ПСА у 3 пациентов более чем на 50%, еще

у 3 — с 30 до 50%, и у 4 пациентов в пределах 30%. Только у 2 пациентов отмечалось увеличение уровня ПСА на 30 и 40%. На рис. 4 представлены данные об изменении уровня ПСА у пациентов после введения различных терапевтических активностей ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА.

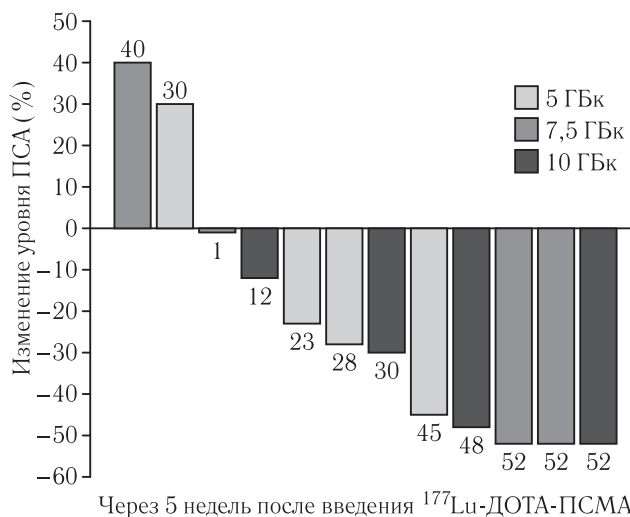


Рис. 4. График изменения уровня ПСА на протяжении 5 недель наблюдения после введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА
Fig. 4. The diagram of PSA levels for 5 weeks of follow-up after administration of ^{177}Lu -DOTA-PSMA

Безопасность для персонала. Измерение лучевых нагрузок на персонал, выполняющий терапию ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, показало, что проведение работ, связанных с фасовкой, введением препарата и с последующим общением с пациентом, не представляет угрозы с радиационной точки зрения. Величины индивидуальных локальных поглощенных доз облучения персонала составили для глаз от 0,05 до 0,58 мГр, для кистей рук — от 0,54 до 6,6 мГр (за один лечебный цикл). При этом предел дозы облучения для персонала в соответствии с действующими нормами радиационной безопасности (НРБ-99/2009) составляют для кистей рук 500 мЗв/год, для хрусталика глаза — 150 мЗв/год.

Обсуждение. Крупные международные, рандомизированные клинические исследования показали, что радиолигандная терапия ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА имеет преимущество перед другими видами лечения мКРРПЖ [4, с. 1091–1103; 5], что подчеркивает актуальность исследований в этом направлении. Следует заметить, что в международных исследованиях VISION для отбора пациентов на терапию ^{177}Lu -ПСМА-617 использовали ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11. Диагностика с этим препаратом на момент выполнения исследования была мало доступна в России, и в нашем исследовании с этой целью применялись ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-617 или с ^{18}F -ПСМА-1007. Было показано, что предтерапевтические данные, получаемые при ПЭТ как с ^{68}Ga -ПСМА-617, так и с ^{18}F -ПСМА-1007, могут с высокой степенью достоверности предсказать распределе-

ние терапевтического РФП терапевтического введения ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА. Посттерапевтическое сканирование в нашем исследовании выполнялось на различных сроках (2, 24, 48 и 72 ч после введения). Исследование через 2 ч не позволяло получить адекватное изображение на ОФЭКТ ввиду наличия более интенсивного тканевого фона в сравнении с исследованиями, производимыми в более отсроченное время. Последующие сканы через 24, 48 и 72 ч оказывались практически идентичными по характеру распределения и накопления ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА. При повторных циклах терапии посттерапевтические сканирования на остаточной лечебной активности позволяют наблюдать промежуточную динамику патологического процесса после каждого лечебного цикла, не прибегая к дополнительным ПЭТ-исследованиям. ПЭТ/КТ в этих случаях целесообразно выполнять для оценки последующей динамики процесса в более отдаленные сроки.

В ходе данного исследования была выявлена хорошая переносимость отечественного ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА во всех подгруппах (получивших как 5, так и 7,5, и 10 ГБк). Стандартом, принятым за рубежом, является введение 7,4 ГБк ^{177}Lu -ПСМА-617. Вместе с тем наше исследование показало, что 10 ГБк тоже можно считать допустимой разовой дозировкой. Многократные курсы с применением такой активности пока не изучались. Следует отметить, что максимальные поглощенные дозы в очагах формируются при максимальной плотности ПСМА-рецепторов, что обычно бывает при первом введении. В процессе успешно проводимой ПСМА-терапии она снижается, что определяет сни-

жение достигаемых поглощенных доз в очагах, несмотря на введение адекватных терапевтических активностей. Исходя из этого, при первом введении целесообразно использовать максимальную активность. Какие активности использовать при последующих повторных введениях и каков оптимальный режим таких введений, должны показать дальнейшие исследования. В исследовании VISION всем пациентам назначались одинаковые активности по 7,4 ГБк (200 мКи) с интервалом 6 недель, 4–6 введений [4, с. 1091–1103; 5]. Этот опыт, несомненно, нужно принимать во внимание, но вместе с тем целесообразно исследовать персонализированные схемы, основанные на вышеизложенных фактах.

Заключение. Новый отечественный радиофармапрепарат ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА продемонстрировал необходимые терапевтические качества. Показана его высокая тропность к опухолевой ткани, безопасность в исследованном дозовом диапазоне, хорошие клинично-дозиметрические показатели, радиационная безопасность для персонала. Препарат весьма перспективен для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Распространенное поражение костей, предшествующая терапия радия хлоридом [^{223}Ra] могут быть факторами риска гематологической токсичности у пациентов, получающих ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА, что следует учитывать при выборе терапевтических активностей препарата. В качестве отбора пациентов следует использовать ПЭТ/КТ с ПСМА. При этом могут быть использованы препараты на основе различных лигандов (^{18}F -ПСМА-617 или с ^{68}Ga -ПСМА-1007).

Сведения об авторах:

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.vtgc@mail.ru; SPIN 2555–1790; ORCID 0000–0001–6655–5592;

Лежкодинова Надежда Сергеевна — клинический ординатор 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; руководитель группы по ядерной медицине лаборатории технеция федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина» Российской академии наук; 119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 31, к. 4; e-mail: legkodimova.nadezhda@yandex.ru; SPIN 5420–1448; ORCID 0000–0002–2803–7003;

Кочетова Татьяна Юрьевна — 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; SPIN 7542–9537; ORCID 000–0002–7809–1059;

Петриев Василий Михайлович — 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; профессор Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ»; 115409, Москва, Каширское ш., д. 31; e-mail: petriev@vtgc.obninsk.ru; SPIN 3769–6210; ORCID 0000–0002–0231–2177;

Сигов Михаил Александрович — заведующий отделением радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10; e-mail: argonmk@yandex.ru; SPIN 4360–3630; ORCID 0000–0003–0985–1234;

Тищенко Виктория Константиновна — доктор 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; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10; e-mail: vikshir82@mail.ru; SPIN 2724–0930; ORCID 0000–0001–8983–5976;

Пронин Артем Игоревич — кандидат медицинских наук, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии, врач-радиолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: pronin-a-i@yandex.ru; SPIN 2833–8191; ORCID 0000–0003–1632–351X;

- Шуринов Андрей Юрьевич* — 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; SPIN 7212-4642; ORCID 0000-0003-4934-2012;
- Петросян Карина Манвеловна* — младший 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: kar-mt@yandex.ru; SPIN 8626-3678; ORCID 0000-0002-9035-3744;
- Спиchenkova Ольга Николаевна* — ведущий инженер отделения радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10; e-mail: olgaspich@rambler.ru; SPIN 5832-6811; ORCID 0000-0003-1092-3282;
- Карякин Олег Борисович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы 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: karyakin@mttc.obninsk.ru; SPIN 5832-6811; ORCID 0000-0002-6112-2840;
- Бирюков Виталий Александрович* — кандидат медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы 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: vitbiryukov@gmail.com; SPIN 3167-0076; ORCID 0000-0002-6750-521X;
- Степанов Валерий Федорович* — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией микро-экологической дозиметрии и радиационной безопасности 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: valerifs@yahoo.com; SPIN 1047-2098; ORCID 0000-0002-6761-378X;
- Власова Оксана Петровна* — кандидат биологических наук, заведующая 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; SPIN 2554-3985; ORCID 0000-0001-5170-9595;
- 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; SPIN 6849-3221; ORCID 0000-0001-8901-4596;
- 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; SPIN 4264-5167; ORCID 0000-0001-7689-6032;
- Каприн Андрей Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор 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: kaprin@mail.ru; SPIN 1759-8101; ORCID 0000-0001-8784-8415.
- Information about authors:**
- 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;
- Nadezhda S. Legkodimova* — medical resident 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: legkodimova.nadezhda@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2803-7003;
- Tatiana Yu. Kochetova* — 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 000-0002-7809-1059;
- Vasily M. Petriev* — 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; professor of National Research Nuclear University MEPhI; 31 Kashirskoe av., Moscow, 115409, Russia; e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru; ORCID 0000-0002-0231-2177;
- Michail A. Sigov* — head of the radionuclide diagnostic department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region, 249031, Russia; e-mail: argonmk@yandex.ru; ORCID 0000-0003-0985-1234;
- Artem I. Pronin* — Cand. of Sci. (Med.), head of department of radioisotope diagnostics and therapy, head of the positron emission tomography department of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe av., Moscow, 115478, Russia; e-mail: e-mail:pronin-a-i@yandex.ru; ORCID 0000-0003-1632-351X;
- Andrey Yu. Shurinov* — 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;
- Karina M. Petrosyan* — 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: kar-mt@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0231-2177;
- Viktoria K. Tishchenko* — Dr. 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, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region, 249031, Russia; e-mail: vikshir82@mail.ru; ORCID 0000-0001-8983-5976;
- Olga N. Spichenkova* — leading engineer of the radionuclide diagnostic department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region, 249031, Russia; e-mail: olgaspich@rambler.ru; ORCID 0000-0003-1092-3282;
- Valeriy F. Stepanenko* — Dr. of Sci. (Biol.), head of the laboratory of medical and environmental dosimetry and radiation safety of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research, 10 Zhukov str., Obninsk, Kaluga region, 249031, Russia; e-mail: valerifs@yahoo.com; ORCID 0000-0002-6761-378X;
- Oksana P. Vlasova* — Cand. of Sci. (Biol.), 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 Mikluho-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). Вклад распределен следующим образом. Концепция и план исследования — В. В. Крылов, В. М. Петриев, П. В. Шегай, С. А. Иванов, А. Д. Каприн. Сбор и математический анализ данных — Н. С. Легкодимова, М. А. Сигов, Т. Ю. Кочетова, А. И. Пронин, А. Ю. Шуринов, К. М. Петросян, В. К. Тищенко, О. Н. Спиченкова, В. Ф. Степаненко, О. П. Власова. Подготовка рукописи — В. В. Крылов, Н. С. Легкодимова, М. А. Сигов, Т. Ю. Кочетова, В. К. Тищенко.

Author contribution. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: VVK, VMP, PVSh, SAI, ADK aided in the concept and plan of the study; NSL, MAS, TyuK, AIP, AyuSh, KMP, VKT, ONS, VFS, OPV provided collection and mathematical analysis of data; preparation of the manuscript: VVK, NSL, MAS, TyuK, VKT.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

Соответствие принципам этики. Использование препарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА одобрено этическим комитетом по клиническим испытаниям МРНЦ имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», протокол № 618 от 01 сентября 2021 г. Информированные согласия получены каждым пациентом.

Adherence to ethical standards. The use of the drug ^{177}Lu -DOTA-PSMA was approved by the Ethical Committee for Clinical Trials of the A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — FSBI NMRRC, Protocol No. 618 of September 01, 2021. Informed consent obtained by each patient.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания № 4191344-25-2/ЭС-2 (2021–2023 гг.) на тему: «Проведение клинических испытаний РФЛП на основе простат-специфического лиганда, меченого радионуклидом лютеций-177 (^{177}Lu) для проведения радиолгандной терапии метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы».

Funding. The study was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the state assignment (in 2021–2023) «Clinical trials of radiopharmaceutica based on prostate-specific ligand and lutetium-177 (^{177}Lu) for radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer».

Поступила/Received: 29.10.2022.

Принята к печати/Accepted: 12.12.2022.

Опубликована/Published: 29.12.2022.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году* / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. [*The state of oncological care for the population of Russia in 2021* / ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P. A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)].
2. Benešová M., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Afshar-Oromieh A., Kratochwil C., Mier W., Haberkorn U., Kopka K., Eder M. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56, No. 6. P. 914–920. DOI: 10.2967/jnumed.114.147413.
3. Kratochwil C., Giesel F.L., Eder M., Afshar-Oromieh A., Benešová M., Mier W., Kopka K., Haberkorn U. [^{177}Lu] lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015. Vol. 42, No. 6. P. 987–988. DOI: 10.1007/s00259-014-2978-1.
4. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvo M., Kramegan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J., VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer // *N. Eng. J. Med.* 2021. Vol. 385, No. 12. P. 1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
5. Morris M.J., De Bono J.S., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Desilvo M., Kramegan E.E., Gericke G., Messmann R.A., Krause B.J., Sartor A.O., on behalf of the VISION Trial Investigators. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION) // *J. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 39, No. 15. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4.
6. Степаненко В. Ф., Петриев В. М., Давыдов Г. А. и др. Разработка и реализация комплекса методов для определения персонализированных доз внутреннего облучения опухолевых образований и органов риска пациентов при клинических испытаниях и применении новых терапевтических РФП // *Радиация и организм* / под ред. А. Д. Каприна, С. А. Иванова, А. А. Невольских, П. В. Шегай, Л. П. Жаворонкова, В. А. Петрова, Е. Л. Борисенко. МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. С. 69–71. [Stepanenko V.F., Petriev V.M., Davydov G.A. et al. Development and implementation of a set of methods for determining personalized doses of internal irradiation of tumor formations and risk organs in patients during clinical trials and the use of new therapeutic radiopharmaceutics. *Radiation and organism* / ed. Kaprin A.D., Ivanov S.A., Nevolskikh A.A., Shegai P.V., Zhavoronkov L.P., Petrov V.A., Borisenko E.L. A. F. Tsyba — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021, pp. 69–71 (In Russ.)].