ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЙВАЗОВ Магомед Таджибович

ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор РАН
Фомин Дмитрий Кириллович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....3

ВВЕДЕНИЕ.....7

ГЛАВА 1. РАДИОЛИГАНДНАЯ ТЕРАПИЯ Lu^{177}-PSMA ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА, ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ И КРИТЕРИИ РЕФРАКТЕРНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....16

ГЛАВА2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....47

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РЕЖИМОВ РАДИОЛИГАНДНОЙ ТЕРАПИИ Lu^{177}-PSMA И КРИТЕРИЕВ РАЗВИТИЯ РЕФРАКТЕРНОСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....61

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....92

ВЫВОДЫ.....103

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....105

ПРИЛОЖЕНИЯ.....106

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....107

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

^{177}Lu — лютеций-177.

^{177}Lu-PSMA — PSMA-направленный радиолиганд, меченный лютецием-177.

АДТ — андроген-депривационная терапия.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

ГБк — гигабеккерель.

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон.

Гр — грей.

ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Зв — зиверт.

ЗЩЖ — заболевания щитовидной железы.

КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

КТ — компьютерная томография.

ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

МРТ — магнитно-резонансная томография.

нмКРРПЖ — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

НГН — нижняя граница нормы.

НРБ — нормы радиационной безопасности.

НЯ — нежелательное явление.

ОВ — общая выживаемость.

ОФЭКТ/КТ (SPECT/КТ) — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с компьютерной томографией.

ОСГ — остеосцинтиграфия.

ПЗ — прогрессирование заболевания.

ПО — полный ответ.

ПСА — простатический специфический антиген.

ПТС — посттерапевтическая сцинтиграфия.

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией.

РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

РЛТ — радиолигандная терапия.

РНТ — радионуклидная терапия.

РПЖ — рак предстательной железы.

РФП — радиофармацевтический препарат.

СД — сахарный диабет.

СЗ — стабилизация заболевания.

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

УЗИ — ультразвуковое исследование.

ФДГ (FDG) — фтордезоксиглюкоза (fluorodeoxyglucose).

ФДГ-ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, с применением фтордезоксиглюкозы.

ФГБУ — федеральное государственное бюджетное учреждение.

ЧО — частичный ответ.

ЭКГ — электрокардиография.

AR — андрогеновый рецептор (androgen receptor).

ARPI — ингибитор сигнального пути андрогенового рецептора (androgen receptor pathway inhibitor).

AR-V7 — сплайс-вариант 7 андрогенового рецептора (androgen receptor splice variant 7).

BRCA1/2 — гены предрасположенности к раку молочной железы 1 и 2 (breast cancer susceptibility genes 1 and 2).

CTCAE — Общие терминологические критерии нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

DDR — репарация повреждений ДНК (DNA damage repair).

dMMR — дефицит системы исправления ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК (deficient mismatch repair).

EANM — Европейская ассоциация ядерной медицины (European Association

of Nuclear Medicine).

EAU — Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology).

ECOG — Восточная объединённая онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group); шкала оценки общего состояния пациента.

EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency).

EORTC — Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration).

GLOBOCAN — глобальная база данных по онкологической заболеваемости и смертности Международного агентства по изучению рака.

HR — отношение рисков (hazard ratio).

MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность (microsatellite instability-high).

NCCN — Национальная всеобщая онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network).

PARP — поли(АДФ-рибоза)-полимераза (poly[ADP-ribose] polymerase).

PCWG3 — Рабочая группа по клиническим исследованиям рака предстательной железы, версия 3 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3).

PI3K/AKT — сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы и протеинкиназы B.

PROMISE — стандартизированная система оценки молекулярной визуализации рака предстательной железы (Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation).

PSA50 — снижение уровня простатического специфического антигена не менее чем на 50% от исходного значения.

PSMA — простат-специфический мембранный антиген (prostate-specific membrane antigen).

PSMA-ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, с применением PSMA-направленного радиофармацевтического препарата.

rPFS — выживаемость без радиологического прогрессирования (radiographic progression-free survival).

RECIP 1.0 — критерии оценки ответа при визуализации PSMA, версия 1.0 (Response Evaluation Criteria in PSMA Imaging).

RECIST 1.1 — критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

RUSSCO — Российское общество клинической онкологии.

SNMMI — Общество ядерной медицины и молекулярной визуализации (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging).

SUV — стандартизированное значение накопления (standardized uptake value).

TNM — классификация анатомической распространённости злокачественных опухолей (tumor, node, metastasis).

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Рак предстательной железы относится к наиболее распространённым злокачественным новообразованиям у мужчин. По данным GLOBOCAN 2022, в мире зарегистрировано около 1,47 млн новых случаев и приблизительно 397 тыс. смертей [1]. В Российской Федерации в 2024 г. выявлено 66 614 новых случаев; стандартизованный показатель заболеваемости составил 55,45 на 100 тыс. мужского населения [2]. Рост абсолютного числа больных сопровождается увеличением числа пациентов, у которых в процессе последовательного лечения формируется метастатическая кастрационная резистентность.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) представляет собой прогрессирование метастатического процесса на фоне продолжающейся андроген-депривационной терапии и кастрационного уровня тестостерона [4–7]. Заболевание биологически неоднородно: амплификация и мутации андрогенового рецептора, его сплайс-варианты, внутриопухолевый синтез андрогенов, активация альтернативных сигнальных путей и нейроэндокринная трансформация способствуют последовательному формированию лекарственной устойчивости [8–16]. Метастатическое поражение костей приводит к боли и скелетным осложнениям, а висцеральные метастазы связаны с неблагоприятным прогнозом [17–22].

Таксаны и ингибиторы сигнального пути андрогенового рецептора улучшили исходы мКРРПЖ, однако их последовательное применение ограничивается перекрёстной резистентностью и накоплением токсичности [26–38]. Экспрессия PSMA в большинстве аденокарцином предстательной железы создала основу для тераностического применения ^{177}Lu-PSMA [54–62]. Клиническая эффективность ^{177}Lu-PSMA изучена в исследованиях VISION, TheraP и PSMAfore: продемонстрированы увеличение

выживаемости без прогрессирования в соответствующих клинических ситуациях, высокая частота ПСА-ответа и приемлемый профиль переносимости [51–53, 94–96].

Клиническая ценность ^{177}Lu-PSMA не ограничивается биохимическим ответом: лечение способно отсрочить нарастание болевого синдрома и ухудшение качества жизни, что особенно важно при неизлечимом заболевании и значительной предлеченности [94]. Расширение показаний FDA в 2025 г. отразило перемещение метода в более раннюю линию для пациентов, ранее получавших ARPI и подходящих для отсрочки таксановой химиотерапии [97, 98]. Одновременно более раннее применение повышает требования к обоснованному отбору пациентов и сохранению последующих терапевтических возможностей.

Вместе с тем оптимальный режим радиолигандной терапии окончательно не определён. Наиболее надёжные данные получены для введения 7,4 ГБк каждые 6 недель, тогда как альтернативные активности, сокращённые интервалы, терапевтические перерывы и расширенные курсы изучались преимущественно в наблюдательных сериях [60, 63–67, 103–111]. Недостаточно разработаны и критерии ранней рефрактерности. ПСА, структурная визуализация, PSMA-ПЭТ/КТ и посттерапевтическая SPECT/КТ могут изменяться несинхронно, а количественные показатели SPECT/КТ зависят от оборудования и протокола [82–84, 112–117].

Российский опыт применения ^{177}Lu-PSMA остаётся ограниченным и неоднородным по активностям, интервалам и критериям прекращения лечения [110, 119–122]. Поэтому актуально сравнительное изучение фактически применяемых режимов с одновременной оценкой эффективности, гематологической безопасности и посттерапевтической визуализации. Решение этой задачи имеет значение для персонализации лечения и своевременного выявления признаков возможной утраты

чувствительности опухоли.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Улучшить результаты лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на основе терапии радиолигандом Lu^{177}-PSMA.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Адаптировать методику радионуклидной терапии Lu^{177}-PSMA у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы применительно к положениям российских клинических протоколов и рекомендаций.
2. Провести анализ непосредственных результатов лечения при использовании различной терапевтической активности и с применением различных интервалов между введением радиофармпрепарата.
3. Обосновать применение сокращенных интервалов введения Lu^{177}-PSMA.
4. Разработать критерий ранней диагностики рефрактерности к лечению радиолигандом Lu^{177}-PSMA и определить факторы риска ее развития.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Научная новизна исследования заключается в проведении на отечественном одноцентровом клиническом материале комплексной сравнительной оценки фактически применявшихся режимов радиолигандной терапии ^{177}Lu-PSMA, различавшихся величиной разовой активности и межкурсовыми интервалами.

В исследованной нерандомизированной когорте статистически значимой зависимости частоты биохимического и структурного ответа, уменьшения болевого синдрома и развития тяжёлой гематологической

токсичности от применявшихся значений разовой активности и межкурсового интервала не выявлено. Полученные данные не доказывают эквивалентность или преимущество отдельных режимов, однако поддерживают целесообразность индивидуальной повторной оценки ожидаемой пользы и риска перед каждым последующим введением радиофармпрепарата

Предложен комплексный подход к внутритерапевтическому мониторингу, объединяющий динамику клинического состояния, болевого синдрома, уровня простатического специфического антигена, показателей периферической крови, структурной визуализации и последовательной посттерапевтической сцинтиграфии.

Повторное снижение нормированной интенсивности накопления радиофармпрепарата менее 350 тыс. имп/ГБк при двух последовательных посттерапевтических исследованиях ассоциировалось с неблагоприятной клинико-инструментальной динамикой. Данный показатель предложен в качестве предварительного центр- и протокол-зависимого сигнала возможной утраты чувствительности опухоли, требующего комплексной переоценки лечения, но не являющегося самостоятельным основанием для его прекращения.

Обоснована целесообразность разграничения отсутствия накопления радиофармпрепарата после первого введения, первичного клинического неответа при сохранённой доставке препарата, приобретённой рефрактерности после ранее достигнутого ответа, появления PSMA-негативных очагов и прекращения терапии вследствие токсичности.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Биологические механизмы кастрационной резистентности и гетерогенность мКРРПЖ подробно изучены в фундаментальных и клинических работах [8–16]. Эффективность основных системных линий

подтверждена рандомизированными исследованиями, а современные рекомендации определяют последовательность применения ARPI, таксанов и молекулярно направленных препаратов [26–38, 50]. В отношении ^{177}Lu-PSMA-617 сформирована доказательная база III фазы, подтверждающая увеличение выживаемости в поздней линии и контроль радиологического прогрессирования при более раннем применении [51–53, 94–96]. Разработаны рекомендации EANM/SNMMI и критерии отбора пациентов с использованием PSMA-ПЭТ/КТ [60, 70, 99].

Одновременно уровень разработанности вопросов персонализации режима остаётся ограниченным. Исследования дозиметрии демонстрируют вариабельность опухолевых и органных доз [63–67], а серии альтернативных режимов не обеспечивают прямого рандомизированного сравнения разовой активности и календарного интервала [103–111]. Критерии молекулярного ответа по PSMA-ПЭТ/КТ получили внешнюю оценку [82–84], однако стандартизированный универсальный порог посттерапевтической SPECT/КТ для прекращения или изменения лечения отсутствует [112, 114–117]. Недостаточно определено и само понятие рефрактерности, которое может включать первичное отсутствие доставки, отсутствие эффекта при сохранённой мишени, прогрессирование после ответа, появление PSMA-негативных клонов либо прекращение вследствие токсичности. Указанные нерешённые вопросы формируют исследовательский пробел, на изучение которого направлена настоящая работа.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Теоретическая значимость работы состоит в уточнении представлений о связи между режимом введения ^{177}Lu-PSMA, клиническим ответом, гематологической переносимостью и динамикой посттерапевтического накопления РФП. Результаты поддерживают концепцию, согласно которой введённая активность, календарный интервал и кумулятивная экспозиция должны рассматриваться как разные компоненты лечения, а отсутствие

межгруппового статистического различия в наблюдательной когорте не является доказательством эквивалентности режимов.

Практическая значимость заключается в обосновании этапного подхода к выбору и продолжению терапии. При планировании режима целесообразно учитывать функциональный статус, исходные показатели кроветворения, функцию почек, распространённость опухолевого процесса, объём предшествующего лечения и динамику ответа. Перед каждым последующим введением требуется повторная оценка переносимости и признаков прогрессирования.

Разработан комплексный подход к внутритерапевтическому мониторингу, предусматривающий совместную оценку клинического состояния, боли, ПСА, показателей крови, структурной визуализации и последовательной посттерапевтической сцинтиграфии. Снижение нормированного индекса менее 350 тыс. имп/ГБк при двух исследованиях может рассматриваться как сигнал для углублённой клинико-лабораторной и инструментальной переоценки, но не как самостоятельный критерий прекращения лечения.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. В исследованной одноцентровой нерандомизированной когорте больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы статистически значимая зависимость частоты биохимического и структурного ответа, уменьшения болевого синдрома и развития тяжёлой гематологической токсичности от применявшихся значений разовой активности ^{177}Lu-PSMA и межкурсового интервала не установлена. Полученные результаты не являются доказательством эквивалентности исследованных режимов и поддерживают целесообразность индивидуального выбора схемы лечения с учётом состояния пациента, резервов кроветворения, объёма предшествующей терапии и динамики ответа.

2. В отобранной группе пациентов с удовлетворительным функциональным статусом и сохранными гематологическими показателями использование сокращённых межкурсовых интервалов не сопровождалось статистически значимым увеличением зарегистрированной тяжёлой гематологической токсичности. Это позволяет рассматривать индивидуальное сокращение интервала при условии тщательного клинико-лабораторного мониторинга, но не доказывает преимущество интенсифицированного режима перед стандартной схемой.

3. Последовательная посттерапевтическая сцинтиграфия в сочетании с динамикой ПСА, клинического состояния и структурной визуализации позволяет выделять различные варианты ответа и утраты чувствительности к терапии ^{177}Lu-PSMA. Повторное снижение нормированной интенсивности накопления радиофармпрепарата менее 350 тыс. имп/ГБк ассоциировалось с неблагоприятной динамикой и может использоваться как предварительный маркер комплексной переоценки лечения.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверность результатов определяется объёмом клинического материала, едиными критериями включения, последовательным клиническим и лабораторным наблюдением, использованием общепринятых критериев PCWG3, RECIST 1.1 и CTCAE 5.0, сопоставлением биохимических, структурных, клинических и сцинтиграфических данных, а также применением методов статистического анализа, соответствующих характеру распределения показателей.

Границы достоверности определяются ретроспективным одноцентровым нерандомизированным дизайном, возможным смешением по показаниям, различием фактически полученного числа циклов, уменьшением числа доступных наблюдений на поздних сроках и отсутствием внешней валидации полуколичественного сцинтиграфического порога. Эти

ограничения учтены при формулировке выводов и исключают интерпретацию результатов как доказательства превосходства или эквивалентности режимов.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автор участвовал в формулировании цели и задач исследования, разработке протокола сбора данных, клиническом наблюдении пациентов, подготовке и систематизации первичной документации, оценке результатов лабораторных и инструментальных исследований, анализе посттерапевтических сцинтиграмм, формировании базы данных, статистической обработке и интерпретации результатов. Автором выполнено сопоставление полученных данных с современной российской и зарубежной литературой, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты данного диссертационного исследования внедрены в работу ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, использованы в учебном процессе при подготовке ординаторов, аспирантов и практикующих врачей, повышающих квалификацию.

АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: Межрегиональная конференция «Практические аспекты лекарственного лечения злокачественных опухолей» (Нижний Новгород, 29 июня 2024). Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы лекарственного лечения в онкоурологии» (Казань, 12 июля 2025).

Апробация диссертации состоялась 23.03.2026 г. на совместном заседании научно-практической конференции и Учёного совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр

рентгенорадиологии» Минздрава России. Работа рекомендована к защите.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликованы 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, включённых в перечень ВАК, из них одна — в журнале, индексируемом в базе данных Scopus.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 120 страницах текста и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 122 источника. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 27 рисунками и 1 приложением.

ГЛАВА 1. РАДИОЛИГАНДНАЯ ТЕРАПИЯ Lu^{177}-PSMA ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА, ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ И КРИТЕРИИ РЕФРАКТЕРНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Клиническая характеристика метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Рак предстательной железы сохраняет высокую медико-социальную значимость вследствие распространённости и роста абсолютного числа больных. По данным GLOBOCAN 2022, в мире зарегистрировано около 1,47 млн новых случаев и приблизительно 397 тыс. смертей; заболевание занимало второе место по частоте среди злокачественных опухолей у мужчин [1]. В России в 2024 г. выявлено 66 614 новых случаев; «грубый» показатель составил 98,05, стандартизованный — 55,45 на 100 тыс. мужского населения [2]. Эти данные характеризуют всё заболевание, а не мКРРПЖ, однако рост числа пациентов увеличивает и популяцию, у которой после последовательных линий формируется кастрационная резистентность [3].

МКРРПЖ является не отдельной стадией по классификации TNM, а клинико-биологическим состоянием: прогрессирование метастатического процесса на фоне продолжающейся андроген-депривационной терапии и кастрационного уровня тестостерона. Диагноз требует подтверждения кастрационного уровня тестостерона и наличия биохимического, радиологического либо клинического прогрессирования. Изолированное повышение ПСА недостаточно для немедленной смены терапии, особенно при клинической стабильности; критерии PCWG3 предусматривают подтверждение динамики и специальный подход к новым костным очагам из-за возможного flare [4–7].

Кастрационная резистентность формируется через несколько параллельных механизмов. К ним относятся амплификация и мутации андрогенового рецептора, внутриопухолевый синтез андрогенов, конститутивно активные сплайс-варианты, нарушения TP53, RB1 и PTEN, активация PI3K/AKT, дефекты репарации ДНК и линейная пластичность. При нейроэндокринной трансформации опухоль может утрачивать зависимость от AR, секрецию ПСА и экспрессию PSMA, одновременно приобретая склонность к висцеральному распространению [8–10]. Следовательно, единая клиническая категория объединяет биологически неоднородные варианты опухолевого процесса и не гарантирует чувствительности к одной терапевтической мишени. [11–16].

Метастатическое поражение чаще локализуется в костях и может приводить к боли, патологическим переломам, компрессии спинного мозга и инфильтрации костного мозга [17]. Поражение печени и других внутренних органов ассоциируется с худшим прогнозом, тогда как изолированное лимфогенное распространение обычно протекает благоприятнее [18]. Для радиолигандной терапии это различие существенно: массивное костномозговое поражение увеличивает риск цитопении, а висцеральные и дедифференцированные очаги чаще характеризуются неоднородной PSMA-экспрессией [19–22].

Оценка прогрессирования должна объединять биохимические, визуализационные и клинические признаки. ПСА может недооценивать активность нейроэндокринного или AR-независимого клона, а костная сцинтиграфия — давать ложное впечатление ухудшения вследствие репаративного flare. Напротив, нарастающая боль, ухудшение ECOG, анемия и повышение ЛДГ могут указывать на клинически значимое прогрессирование даже при умеренной динамике ПСА. Эта несинхронность особенно важна при определении раннего неответа на радиолигандную терапию [23, 24].

Прогноз определяется не только объёмом опухоли, но и функциональным статусом, болью, гемоглобином, ЛДГ, щелочной фосфатазой, локализацией метастазов, молекулярным профилем и доступностью последующих линий. В многофакторном анализе VISION исходы после ^{177}Lu-PSMA-617 определялись совокупностью клинических, лабораторных и визуализационных параметров, а не единственным порогом PSMA-позитивности. Поэтому при интерпретации результатов терапии необходимо учитывать исходный риск, характер метастатического поражения, резерв костного мозга, интенсивность PSMA-экспрессии и объём предшествующего лечения [25].

1.2. Эволюция системного лечения и место радиолигандной терапии

Лечение мКРРПЖ эволюционировало от симптоматической помощи и митоксантрона к последовательному использованию препаратов с доказанным влиянием на выживаемость. В исследовании TAX 327 применение доцетаксела каждые 3 недели увеличивало ОВ по сравнению с митоксантроном и сформировало основу его применения при мКРРПЖ [26]. После прогрессирования на доцетакселе TROPIC подтвердило пользу кабазитаксела [27]. Позднее CARD показало, что после доцетаксела и одного ARPI кабазитаксел эффективнее последовательной смены абиратерона на энзалутамид или наоборот [28]. Таким образом, простое продолжение блокады одного сигнального пути не всегда является рациональной стратегией [29–31].

Ингибиторы андрогенового сигнального пути расширили возможности до и после химиотерапии. COU-AA-301/302 и AFFIRM/PREVAIL продемонстрировали клиническую пользу абиратерона и энзалутамида в различных линиях [32–35]. Однако перекрёстная резистентность ограничивает последовательное применение ARPI. Их место теперь зависит от терапии гормоночувствительной стадии: пациент, уже получавший

интенсивную AR-направленную терапию, при переходе в мКРРПЖ отличается от популяций ранних регистрационных исследований [36].

Последовательность линий имеет самостоятельное значение. Не все пациенты в реальной практике сохраняют функциональный и гематологический резерв для поздней терапии, поэтому откладывание активного метода может привести к его фактической недоступности. Одновременно более раннее назначение ^{177}Lu-PSMA не должно автоматически вытеснять таксан у пациента, способного получить химиотерапию: прямые данные о преимуществе по ОВ отсутствуют, а последующие варианты лечения влияют на итоговый исход [37, 38].

Системная радионуклидная терапия первоначально была ориентирована на костные метастазы. ^{8}Sr и ^{153}Sm преимущественно уменьшали боль, но не имели убедительного доказательства увеличения ОВ [39, 40]. Ранние рандомизированные данные по радию-223 обосновали его дальнейшее изучение [41], а ALSYMPCA показало увеличение ОВ у пациентов с симптомными костными метастазами без известных висцеральных очагов [42, 43]. Его остеотропный механизм ограничивает применение при мягкотканном и висцеральном поражении; исследование ERA-223 показало увеличение риска переломов при сочетании с абиратероном без адекватной защиты костей [44]. Этот опыт показал, что радионуклидный метод следует рассматривать как вариант системной терапии с конкретной терапевтической мишенью и собственным профилем риска [45–48].

Молекулярные подходы включают PARP-ингибиторы при определённых нарушениях гомологичной рекомбинации и иммунотерапию у редкой подгруппы MSI-H/dMMR. Их эффективность зависит от биомаркера и не делает один метод универсальной следующей линией. Выбор между таксаном, PARP-ингибитором, радием-223 и PSMA-направленной терапией требует учитывать предшествующее лечение, геномный профиль,

локализацию метастазов, симптомы и органные резервы [49, 50].

^{177}Lu-PSMA отличается от остеотропных препаратов тем, что воздействует на PSMA-положительные очаги независимо от их анатомической локализации. VISION выявило увеличение ОВ в поздней линии, TheraP сопоставило метод с кабазитакселом, а PSMAfore перенесло его в таксан-наивную популяцию [51–53]. Поэтому место радиолигандной терапии определяется не конкуренцией с единственным препаратом, а последовательностью активных методов. Это определяет необходимость рассмотрения биологических свойств PSMA и физических характеристик ^{177}Lu, формирующих возможности и ограничения тераностического подхода.

1.3. PSMA как терапевтическая мишень и радиобиологические основы радиолигандной терапии

PSMA — трансмембранный гликопротеин с ферментативной активностью, экспрессируемый эпителием предстательной железы и обычно гиперэкспрессируемый при прогрессировании рака. После связывания малого лиганда комплекс интернализируется, что позволяет использовать сходную молекулу для ПЭТ-диагностики и доставки терапевтического радионуклида [54, 55]. Экспрессия не является строго простатоспецифичной: физиологическое накопление наблюдается в слюнных и слёзных железах, почках и кишечнике, что определяет органы риска [56–59].

^{177}Lu испускает β-частицы и сопровождающее γ-излучение. β-частицы создают перекрёстное облучение соседних клеток, частично компенсируя микроскопическую неоднородность PSMA; γ-компонент позволяет выполнять посттерапевтическую SPECT/КТ. Физический период полураспада около 6,7 суток сочетается с удержанием лиганда в опухоли, но эффективный период определяется и биологическим клиренсом [60–62].

Введённая активность, выраженная в ГБк, не эквивалентна поглощённой дозе, измеряемой в Гр. Биораспределение РФП зависит от

опухолевой массы, перфузии, функции почек и кинетики накопления и выведения препарата. В дозиметрических исследованиях более высокая поглощённая опухолью доза ассоциировалась с выраженностью ПСА-ответа, однако универсального дозиметрического порога для индивидуального назначения терапии не установлено [63]. Дозиметрический анализ, выполненный в рамках исследования VISION, выявил значительную межиндивидуальную вариабельность поглощённых доз в опухолевых очагах и нормальных органах. При стандартном режиме лечения, включавшем до шести циклов, существенного увеличения частоты тяжёлой нефротоксичности в течение периода наблюдения не отмечено [64–66].

Распределение способно изменяться от цикла к циклу. После уменьшения опухолевой массы доля препарата, доступная нормальным PSMA-экспрессирующим органам, теоретически возрастает; при прогрессировании, напротив, увеличивается опухолевый «сток». Серийная SPECT/КТ-дозиметрия показала, что в последующих циклах отношение опухолевой дозы к дозе почек может снижаться, поэтому хорошая переносимость первого введения не позволяет предполагать неизменность соотношения эффективности и риска при последующих циклах. Кумулятивная введённая активность вследствие этого не является простой мерой кумулятивной опухолевой или органной дозы [67].

Сокращение интервала теоретически повышает активность за единицу времени и уменьшает период репопуляции, но сокращает время восстановления костного мозга. Удлинение интервала может улучшать переносимость ценой риска межциклового прогрессирования. Поскольку облучение после введения продолжается несколько суток, радиационное воздействие после последовательных введений при коротком интервале может частично перекрываться во времени. Эти радиобиологические соображения формируют гипотезу, а не доказательство преимущества конкретного календарного режима.

Низкая или гетерогенная PSMA-экспрессия уменьшает накопление и повреждение ДНК в экспериментальных моделях [68]. Клиническая рефрактерность может быть связана с недостаточной доставленной дозой, гипоксией, репарацией ДНК и PSMA-негативными клонами [69]. Наличие PSMA-положительных очагов является необходимым, но недостаточным условием для прогнозирования ответа на радиолигандную терапию: отбор должен оценивать не только наличие хотя бы одного положительного очага, но и отсутствие клинически значимых PSMA-негативных опухолевых очагов.

1.4. Отбор пациентов и роль молекулярной визуализации

Тераностический отбор должен подтвердить достаточную экспрессию PSMA во всех клинически значимых очагах и исключить ситуацию, когда основной объём опухолевой ткани не способен накапливать радиолиганд. Совместное руководство EANM/SNMMI и консенсус SNMMI рекомендуют учитывать PSMA-ПЭТ/КТ, функциональный статус, ожидаемую продолжительность жизни и резервы костного мозга, почек и печени [60, 70]. Решение должно приниматься междисциплинарно, поскольку визуализационная пригодность не заменяет оценки альтернативных линий [71–74].

Критерии исследований неодинаковы. VISION требовало накопления выше печени хотя бы в одном очаге и отсутствия PSMA-негативных поражений определённого размера. TheraP использовало более высокий порог PSMA и дополнительную ^{18}F-ФДГ-ПЭТ/КТ; пациенты с ФДГ-положительными/PSMA-негативными очагами исключались [51, 52, 75–78]. Критерии VISION формировали более широкую клиническую популяцию, тогда как более строгий двойной визуализационный отбор в TheraP приводил к большей селекции пациентов с выраженным PSMA-положительным фенотипом. Поэтому различия частоты PSA50 между исследованиями нельзя объяснять только режимом лечения.

ФДГ-ПЭТ/КТ не является обязательным исследованием для каждого пациента, но полезен при висцеральных метастазах, большой опухолевой массе при относительно низком ПСА, неоднородном накоплении PSMA и подозрении на нейроэндокринную трансформацию. В этих ситуациях дискордантный очаг может определять прогноз и быть доступным для биопсии или иной терапии. PSMA-ПЭТ, напротив, не должна рассматриваться как универсальная замена анатомической визуализации: утрата мишени может создавать ложное впечатление уменьшения болезни [79].

Кандидат должен иметь достаточный резерв костного мозга и сохранную или клинически приемлемую функцию почек. Исходная анемия или тромбоцитопения может быть следствием как предшествующего лечения, так и опухолевой инфильтрации; во втором случае успешная терапия теоретически улучшает кроветворение, но ранний риск декомпенсации выше. Относительные противопоказания поэтому требуют оценки темпа заболевания, альтернатив и возможности трансфузионной поддержки, а не механического исключения по одному лабораторному показателю.

К относительным противопоказаниям для проведения ^{177}Lu-PSMA относятся тяжёлое общее состояние пациента, неконтролируемая обструкция мочевых путей, выраженная миелосупрессия, тяжёлая почечная дисфункция, ограниченная ожидаемая продолжительность жизни и наличие клинически значимого объёма PSMA-негативной опухолевой ткани. Большинство этих факторов требуют индивидуальной оценки соотношения ожидаемой пользы и риска с учётом темпа прогрессирования заболевания, доступности альтернативных методов лечения и возможностей поддерживающей терапии [60, 70].

Временной интервал между отборочной ПЭТ и первым введением также значим. При быстро прогрессирующем мКРРПЖ фенотип и объём болезни способны измениться; длительная задержка уменьшает соответствие

исходного изображения фактической мишени. При клиническом ухудшении до начала курса обоснована повторная оценка, особенно если появляются новые висцеральные очаги или непропорционально повышается ЛДГ.

Интенсивность накопления и общий PSMA-положительный опухолевый объём имеют прогностическое значение, однако фиксированный SUV-порог чувствителен к радиофармпрепарату, сканеру, реконструкции и времени исследования. Стандарты PROMISE V2 унифицируют описание локализации и степени экспрессии, но не устраняют техническую вариабельность [80]. Количественная оценка должна использоваться вместе с визуальным контролем и клиническими данными [81]. Вероятность ответа на ^{177}Lu-PSMA определяется не только фактом PSMA-позитивности. Более высокая интенсивность накопления радиофармпрепарата и преобладание PSMA-положительной опухолевой ткани ассоциируются с большей вероятностью ПСА-ответа. К признакам неблагоприятного прогноза относятся значительный общий опухолевый объём, метастатическое поражение печени, повышение уровня ЛДГ и щелочной фосфатазы, исходная анемия, низкая интенсивность PSMA-экспрессии и наличие ФДГ-положительных/PSMA-негативных очагов [52, 60, 99–101].

Для мониторинга традиционные RECIST 1.1 ограничены преобладанием неизмеряемых костных метастазов. RECIP 1.0 объединяет изменение общего PSMA-положительного объёма с появлением новых очагов; категории ответа ассоциированы с ОВ и прошли внешнюю валидацию [82, 83]. Тем не менее RECIP является инструментом стандартизации и прогноза, а не доказанным алгоритмом изменения лечения [84].

Таким образом, визуализационный отбор позволяет сформировать популяцию пациентов с потенциально чувствительным к PSMA-направленной терапии опухолевым фенотипом и одновременно существенно влияет на внешнюю валидность клинических исследований.

Интенсивность и пространственная неоднородность PSMA-экспрессии следует рассматривать как количественные характеристики опухолевого фенотипа. После начала лечения информацию исходной молекулярной визуализации дополняет посттерапевтическая SPECT/KT, отражающая фактическое распределение введённого терапевтического радиофармпрепарата

1.5. Клиническая доказательная база радиолигандной терапии ^{177}Lu-PSMA

В ранних ретроспективных и проспективных сериях были получены данные о противоопухолевой активности и переносимости PSMA-направленной радиолигандной терапии. Немецкое многоцентровое исследование подтвердило клиническую активность ^{177}Lu-PSMA у интенсивно предлеченных пациентов с мКРРПЖ [85]. Сходные результаты были получены при применении ^{177}Lu-PSMA-I&T, включая биохимические ответы и приемлемый профиль токсичности [86]. В проспективной серии Baum и соавт. были дополнительно описаны безопасность, дозиметрические характеристики и противоопухолевая эффективность метода [87]. Накопленные к 2020 году данные сформировали основу для дальнейшей стандартизации отбора пациентов, режимов терапии и проведения крупных сравнительных исследований [88–93].

VISION представляло собой международное открытое рандомизированное исследование III фазы. В него были включены 831 пациент с PSMA-положительным мКРРПЖ, ранее получавший по крайней мере один ингибитор андрогенового сигнального пути и один-два режима таксановой химиотерапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения ^{177}Lu-PSMA-617 в сочетании со стандартной терапией либо только стандартной терапии [51].

В группе радиолигандной терапии ^{177}Lu-PSMA-617 назначался с

активностью 7,4 ГБк каждые 6 недель, первоначально до четырёх циклов, с возможностью проведения ещё двух циклов при наличии клинической пользы. Первичными конечными точками являлись общая выживаемость и выживаемость без радиологического прогрессирования. Медиана общей выживаемости составила 15,3 месяца в группе ^{177}Lu-PSMA-617 и 11,3 месяца в контрольной группе; медиана выживаемости без радиологического прогрессирования — 8,7 и 3,4 месяца соответственно [51].

Отдельный анализ пациент-сообщаемых исходов показал, что добавление ^{177}Lu-PSMA-617 задерживало ухудшение качества жизни, нарастание болевого синдрома и развитие симптоматических скелетных осложнений. Эти данные подтверждают, что польза терапии не ограничивается изменением радиологических показателей, но включает клинически значимое сохранение функционального состояния пациента [94].

TheraP представляло собой открытое рандомизированное исследование II фазы, включившее 200 пациентов с мКРРПЖ, прогрессировавшим после доцетаксела, у которых кабазитаксел рассматривался как следующий метод лечения. Пациенты были рандомизированы для получения ^{177}Lu-PSMA-617 либо кабазитаксела. Особенностью исследования являлся строгий двойной визуализационный отбор с использованием PSMA-ПЭТ/КТ и ^{18}F-ФДГ-ПЭТ/КТ [52].

Снижение ПСА не менее чем на 50% было зарегистрировано у 66% пациентов в группе ^{177}Lu-PSMA-617 и у 37% пациентов в группе кабазитаксела. Нежелательные явления III–IV степени возникли у 33% и 53% пациентов соответственно. Радиолигандная терапия также демонстрировала преимущества по ряду показателей качества жизни и контролю боли [52].

При длительном наблюдении с медианой около 36 месяцев статистически значимого различия общей выживаемости между группами выявлено не было. Интерпретация данного результата ограничена

последующим применением различных линий терапии и переходом части пациентов к PSMA-направленному лечению после завершения исследуемой терапии. Таким образом, TheraP продемонстрировало более высокую частоту ПСА-ответа и более благоприятный профиль переносимости ^{177}Lu-PSMA-617 по сравнению с кабазитакселом, однако преимущества по общей выживаемости установлено не было [95].

PSMAfore - международное открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивали более раннее применение ^{177}Lu-PSMA-617 у пациентов с PSMA-положительным мКРРПЖ, ранее получивших один ингибитор андрогенового сигнального пути, но не получавших таксановую химиотерапию при кастрационно-резистентном заболевании. В исследование включили 468 пациентов, которых рандомизировали для получения ^{177}Lu-PSMA-617 либо смены одного ARPI на другой [53].

В первичном анализе медиана выживаемости без радиологического прогрессирования составила 9,3 месяца в группе ^{177}Lu-PSMA-617 и 5,6 месяца в группе смены ARPI. Отношение рисков прогрессирования или смерти составило 0,41. Частота объективного ответа и выраженного снижения ПСА также была выше при применении радиолигандной терапии [53].

При более зрелом анализе медиана выживаемости без радиологического прогрессирования составляла 11,6 против 5,6 месяца. Значимого преимущества общей выживаемости в анализе по принципу intention-to-treat не было выявлено, что необходимо интерпретировать с учётом высокой частоты перехода пациентов контрольной группы на ^{177}Lu-PSMA-617 после прогрессирования. Профиль безопасности оставался благоприятным, новых сигналов токсичности обнаружено не было [96].

Сопоставление VISION, TheraP и PSMAfore требует учитывать, что эти исследования отвечали на разные клинические вопросы. VISION

устанавливало пользу добавления ^{177}Lu-PSMA-617 к разрешённой стандартной терапии у тяжело предлеченных пациентов, тогда как TheraP сравнивало его с активным препаратом - кабазитакселом - после доцетаксела. PSMAfore оценивало более раннюю линию, но контроль в виде последовательного назначения второго ARPI после прогрессирования на первом у многих пациентов характеризуется ограниченной клинической активностью. Поэтому величину эффекта по rPFS нельзя механически переносить между исследованиями или интерпретировать как единый рейтинг методов.

Критерии визуализационного отбора также существенно различались. В VISION PSMA-положительным считали наличие по крайней мере одного очага с накоплением выше печени при отсутствии PSMA-негативных поражений определённого размера. В исследовании TheraP требовались более высокая интенсивность накопления и отсутствие дискордантных очагов с высокой ФДГ-активностью и недостаточной PSMA-экспрессией. Строгий визуализационный отбор в данном исследовании, скорее всего, способствовал формированию популяции с большей вероятностью ответа. Различия в частоте достижения PSA50 между исследованиями TheraP и VISION могут быть обусловлены не только особенностями лечебных режимов, но и различиями критериев включения, поскольку более строгий отбор пациентов в исследовании TheraP мог способствовать включению больных с более благоприятным для радиолигандной терапии биологическим профилем опухоли [52, 70].

Первичная конечная точка тоже изменяет интерпретацию. Снижение ПСА на 50% является удобным ранним маркером биологической активности, но не заменяет ОВ. В TheraP преимущество по PSA50 и профилю токсичности не привело к доказанному выигрышу ОВ при длительном наблюдении. В PSMAfore выраженное преимущество по rPFS сочеталось с отсутствием статистически значимого различия ОВ в финальном анализе;

высокий crossover уменьшал способность исследования выявить влияние исходной рандомизации на выживаемость. Эти результаты не обесценивают контроль заболевания и качество жизни, но требуют отделять доказанный эффект на прогрессирование от недоказанного увеличения продолжительности жизни [53, 95, 96].

VISION, напротив, продемонстрировало выигрыш ОВ, однако состав разрешённой стандартной терапии ограничивал применение цитотоксической химиотерапии, иммунотерапии и радия-223 одновременно с исследуемым препаратом. Контрольная группа поэтому не охватывала все возможные активные альтернативы для каждого пациента. Кроме того, ранняя часть набора сопровождалась дисбалансом отказов от участия после рандомизации, что привело к уточнению процедур исследования. Итоговый анализ сохранил статистическую устойчивость, но эти особенности важны при переносе результата на повседневную последовательность линий [51].

Метаанализы ранних серий и рандомизированных исследований подтверждают высокую частоту биохимического ответа и приемлемый профиль безопасности радиолигандной терапии. Вместе с тем объединение результатов ограничено выраженной клинической неоднородностью исследований, включая различия в используемых лигандах, активности препарата, интервалах и числе циклов, критериях PSMA-позитивности и оценке прогрессирования. В нерандомизированных исследованиях дополнительное влияние оказывают особенности отбора пациентов, времязависимый характер лечения и доступность последующих линий терапии. В связи с этим частота достижения PSA50 может использоваться для общей оценки противоопухолевой активности метода, однако не позволяет определить оптимальный режим лечения или достоверно сравнить различные интервалы между циклами без прямых сравнительных исследований.

Регуляторное положение метода изменилось после PSMAfore. В США в марте 2025 г. показание ^{177}Lu-PSMA-617 было расширено на

PSMA-положительный мКРРПЖ после терапии ингибитором андрогенового сигнального пути у пациентов, которым целесообразно отсрочить таксановую химиотерапию; зарегистрированная схема сохранила активность 7,4 ГБк каждые 6 недель до шести введений [97]. Регуляторное решение подтверждает приемлемость более раннего применения в определённой системе здравоохранения, но не означает универсального преимущества перед таксаном и не устраняет необходимость индивидуального выбора [98].

Таким образом, доказательная база образует иерархию, а не единый массив однородных данных. VISION продемонстрировало увеличение ОВ в поздней линии по сравнению с протоколом разрешённой стандартной терапии; TheraP показывает преимущество по PSA50 и переносимости над кабазитакселом без доказанного выигрыша ОВ; PSMAfore подтверждает преимущество по rPFS перед сменой ARPI в таксан-наивной популяции, но не демонстрирует статистически значимого улучшения ОВ. Полученные данные обосновывают место PSMA-направленной терапии в последовательности лечения, однако не отвечают на вопрос, какая введённая активность, интенсивность дозы и длительность курса оптимальны для конкретного пациента.

Косвенные сравнения частоты PSA50 между исследованиями особенно ненадёжны. Помимо критериев отбора, различались стартовая опухолевая нагрузка, число предшествующих линий, правила прекращения лечения и момент измерения ПСА. Более высокая частота ответа в небольшой селективной серии может сосуществовать с худшей ОВ при неблагоприятном исходном риске. Поэтому режим следует оценивать по совокупности рандомизированных конечных точек, переносимости и применимости, а не по одному максимальному проценту ответа.

Наблюдательные исследования имеют особое значение для оценки редких токсических осложнений, применения терапии у пациентов с нарушением функции органов и повторных курсов лечения, недостаточно

представленных в рандомизированных исследованиях. Вместе с тем оценка эффективности дополнительных циклов и повторной терапии может быть искажена вследствие отбора пациентов с более благоприятным течением заболевания и сохранённой чувствительностью к лечению. Поэтому при интерпретации таких данных необходимо учитывать времязависимый характер терапии.

1.6. Оптимизация введённой активности, интервалов и числа циклов

Стандартный режим ^{177}Lu-PSMA-617 сформирован прежде всего регистрационными исследованиями, а не завершённым поиском радиобиологического оптимума. В VISION применяли 7,4 ГБк каждые 6 недель: после четырёх циклов допускались ещё два введения при наличии клинической пользы. Та же активность и интервал использованы в PSMAfore. Этот режим имеет наиболее убедительную доказательную базу, поскольку его клиническая польза и безопасность оценены в рандомизированных исследованиях III фазы [51, 53]. Однако воспроизводимость результата не означает, что 7,4 ГБк и шесть недель являются оптимальными для всех вариантов опухолевой нагрузки, фармакокинетики и резерва костного мозга.

Терминология режима требует строгого разграничения. «Введённая активность» характеризует количество радиоактивности за одно введение и выражается в ГБк. «Кумулятивная активность» представляет сумму введений за курс. «Поглощённая доза» — энергия, переданная единице массы ткани, — измеряется в Гр и зависит от биораспределения. «Интенсивность дозы» в клиническом обсуждении часто используется неточно; применительно к радиофармпрепарату следует уточнять, идёт ли речь об активности за единицу времени или о поглощённой дозе за единицу времени. Пациенты с одинаковой кумулятивной активностью могут получить различную опухолевую и органную дозу, поэтому календарная схема не является полной

характеристикой лечения.

Значительная межиндивидуальная вариабельность поглощённых доз создаёт теоретические предпосылки для дозиметрически адаптированного выбора активности и числа циклов. На распределение дозы влияют опухолевая нагрузка, функция почек, фармакокинетика РФП и особенности PSMA-экспрессии. Однако единые критерии дозиметрически адаптированного назначения ^{177}Lu-PSMA пока не сформированы и не получили подтверждения в рандомизированных исследованиях [60, 64].

Прямое рандомизированное сравнение уровней активности ограничено исследованием RESIST-PC II фазы. Пациенты получали 6,0 или 7,4 ГБк ^{177}Lu-PSMA-617 с интервалом 8 недель, до четырёх циклов. Статистически значимого преимущества активности 7,4 ГБк перед 6,0 ГБк установить не удалось; оба режима в целом переносились удовлетворительно [106, 107]. Отсутствие статистически значимого различия в небольшой выборке нельзя считать доказательством эквивалентности. Исследование не продемонстрировало увеличения частоты клинического ответа при использовании 7,4 ГБк по сравнению с 6,0 ГБк.

Интерпретация RESIST-PC дополнительно ограничена тем, что исследование не было рассчитано на демонстрацию малых различий ОВ и не сравнивало сокращённые интервалы. Даже при одинаковой разовой активности фактически полученная кумулятивная активность различается из-за раннего прогрессирования, токсичности и отказа от последующих циклов. Поэтому анализ «назначенного» режима следует дополнять данными о выполнении курса, задержках и причинах прекращения. В противном случае низкая кумулятивная активность может быть следствием агрессивного заболевания, а не причиной худшего исхода.

В ранних исследованиях применялся широкий диапазон активности - приблизительно от 3 до 9,3 ГБк за цикл - и различные интервалы между

введениями. Эти данные позволили определить приемлемые границы безопасности, однако не дают возможности надёжно оценить зависимость эффективности от величины введённой активности. Это связано, в частности, с тем, что пациентам в более тяжёлом состоянии нередко назначали меньшую активность, тогда как больные с более благоприятным клиническим статусом получали более интенсивное лечение. Кроме того, число циклов зависело от ответа на терапию и продолжительности жизни. Такое смещение, обусловленное показаниями к лечению, может искажать оценку эффективности, а статистическая коррекция не позволяет полностью устранить влияние неучтённых факторов.

Интервал между циклами является самостоятельной переменной. В большинстве проспективных программ он составлял 6–8 недель, что соответствует времени ранней оценки токсичности и восстановления кроветворения. В одноцентровой ретроспективной серии Rasul и соавт. 54 пациента получили три цикла со средней активностью около 7,3 ГБк каждые 4 недели; PSA50 достигнут у 58%, тяжёлая гематологическая токсичность была редкой [108]. Эти результаты подтверждают техническую выполнимость четырёхнедельной схемы у отобранных больных, но отсутствие параллельной контрольной группы и зависимое от отбора число циклов не доказывают превосходство над шестинедельным режимом.

Двухнедельное фракционирование имеет ещё более ограниченную клиническую опору. В исследовании I/II фазы NCT03042468 суммарную активность одного цикла ^{177}Lu-PSMA-617 вводили двумя фракциями в 1-й и 15-й дни, повышая суммарный уровень до 22,2 ГБк. Сообщена выполнимость режима без дозолимитирующей токсичности в изученной выборке, однако окончательные данные опубликованы главным образом как конференционный материал [109]. Разделение одного высокоактивного цикла на две фракции не эквивалентно многократному курсу с повторением циклов каждые две недели. Следовательно, перенос этой работы на длительную

двухнедельную схему методологически неправомерен.

Теоретическое преимущество сокращения интервала состоит в повышении активности за единицу времени и сокращение времени, потенциально доступного для репопуляции быстро пролиферирующих опухолевых клонов. Потенциальная цена — кумуляция миелотоксичности до полного восстановления показателей крови, особенно при диффузном поражении костного мозга, исходной анемии и предшествующей химиотерапии. Поскольку физический распад и биологическое удержание продолжаются после введения, при коротком интервале облучение от последовательных циклов частично перекрывается во времени. Клиническое значение такого перекрытия зависит от кинетики в опухоли и органах риска и не может оцениваться только по номинальной активности.

Удлинение интервала также имеет двойственный эффект. Оно может обеспечить восстановление кроветворения, разрешение интеркуррентных состояний и уточнение ответа, но при агрессивном заболевании увеличивает риск межциклового прогрессирования. Пропуск или задержка введения после выраженной цитопении может быть проявлением неблагоприятного состояния пациента, а не причиной худшего исхода. Поэтому наблюдательная связь между задержками и выживаемостью особенно подвержена time-dependent bias.

Количество циклов в регистрационной схеме ограничено шестью, однако это число не является установленным биологическим пределом терапии. В отдельных ретроспективных сериях изучались продолжение лечения свыше шести циклов и повторная терапия после первоначально достигнутого ответа. Дополнительные введения были технически выполнимы у тщательно отобранных пациентов с сохраняющимся PSMA-положительным заболеванием [103–105]. Однако такие когорты по определению включают больных, сохранивших удовлетворительный функциональный и гематологический статус и ранее продемонстрировавших

клиническую пользу терапии. Поэтому данные продлённого лечения и rechallenge не могут непосредственно переноситься на исходную общую популяцию пациентов с мКРРПЖ.

Альтернативный подход предусматривает прекращение терапии после достижения раннего выраженного ответа с последующим возобновлением лечения при прогрессировании, что позволяет снизить избыточную лучевую нагрузку. Австралийский опыт и российское пилотное исследование «терапевтических каникул» подтверждают принципиальную возможность такой тактики [103, 110]. Вместе с тем решение о перерыве принимается у пациентов с хорошим ответом на лечение, что изначально формирует группу с более благоприятным прогнозом. Поэтому объективно оценить преимущества адаптивной стратегии можно только в рамках рандомизированного сравнения с фиксированным курсом терапии [111].

Дозиметрически адаптированное назначение представляет логичную альтернативу фиксированной активности. Его возможные цели — достичь минимальной опухолевой дозы, не превысить допустимую дозу органов риска, или перераспределить активность между циклами. На практике этому препятствуют трудоёмкость серийной визуализации, вариабельность реконструкции SPECT/КТ, неопределённость органных пределов при низкой мощности дозы и отсутствие подтверждённого в РКИ алгоритма. Кроме того, средняя доза всей опухолевой массы может скрывать недостаточную дозу отдельного критического очага.

Персонализация режима должна учитывать по меньшей мере четыре компонента: исходную опухолевую нагрузку и интенсивность PSMA-экспрессии; резерв костного мозга, почек и печени; раннюю клинико-биохимическую динамику; посттерапевтическое распределение радиофармпрепарата. Увеличение активности без учёта этих параметров может не повысить дозу в PSMA-слабых очагах, тогда как сокращение интервала у пациента с костномозговой инфильтрацией способно ухудшить

переносимость. Обратная ситуация возможна у пациента с высокой экспрессией, быстрым восстановлением крови и угрозой раннего прогрессирования.

Особую сложность представляет интерпретация наблюдательных исследований, в которых сравниваемые группы одновременно различаются по величине введённой активности и межкурсовому интервалу. В такой ситуации наблюдаемое различие нельзя однозначно связать только с одним компонентом режима, поскольку одновременно изменяются разовая активность, активность за единицу времени, кумулятивная активность и характеристики отобранных пациентов. Поэтому результаты подобных сравнений следует интерпретировать как наблюдаемые ассоциации с учётом возможного смешения факторов

Отсутствие статистически значимого различия между режимами в наблюдательной выборке не доказывает их эквивалентности. Для вывода об эквивалентности или не меньшей эффективности заранее задают клинически допустимую границу и обеспечивают соответствующую мощность. Аналогично преимущество по PSA50 не означает автоматически выигрыш ОВ, а одинаковая частота нежелательных явлений может отражать недостаточное число событий. Эти ограничения должны быть заложены в интерпретацию любой работы по оптимизации режима.

Таким образом, стандарт 7,4 ГБк каждые 6 недель имеет наиболее надёжную клиническую опору, но оптимальность этой схемы для каждого пациента не доказана. Четырёхнедельный режим поддержан ограниченными наблюдательными данными, а двухнедельный — ранним опытом фракционирования одного цикла. Реальный пробел состоит не в отсутствии любых альтернативных схем, а в отсутствии прямого сравнительного доказательства, позволяющего разделить эффекты разовой активности, интервала, кумулятивной активности и отбора пациентов.

1.7. Мониторинг ответа и определение рефрактерности

Мониторинг ^{177}Lu-PSMA должен выявлять три различных состояния: ранний противоопухолевый эффект, токсичность, ограничивающую продолжение курса, и прогрессирование, при котором дальнейшее введение не приносит ожидаемой пользы. Ни один показатель не решает все три задачи. ПСА отражает активность преимущественно аденокарциномного компонента, анатомическая визуализация — размеры и появление очагов, PSMA-ПЭТ - распределение мишени, а посттерапевтическая SPECT/КТ - распределение и накопление введённого терапевтического радиофармпрепарата. Клиническое решение должно основываться на их согласованной интерпретации [4, 82, 83, 112].

Динамика ПСА остаётся наиболее доступным ранним маркером. Снижение не менее чем на 50% широко используется как конечная точка исследований и связано с более благоприятным прогнозом, но не является суррогатом ОВ, полностью валидированным для всех режимов. Раннее повышение ПСА после первого цикла может отражать истинное прогрессирование, биологическую вариабельность или реже временный flare. Поэтому изолированное изменение после одного измерения не должно автоматически прекращать лечение при клинической стабильности. Более убедительным признаком является последовательное повышение ПСА, подтверждённое радиологической или клинической отрицательной динамикой

Анатомическая КТ и сцинтиграфия костей сохраняют связь с критериями PCWG3, но обладают известными ограничениями при склеротических костных метастазах. Увеличение склероза может отражать репаративный ответ, а не рост опухоли; правило подтверждения новых очагов снижает риск ложного прогрессирования. В то же время задержка подтверждения недопустима при быстром клиническом ухудшении, появлении висцеральных очагов или угрозе осложнений. Таким образом,

критерии исследования должны отличаться от индивидуального решения у симптомного пациента [4, 113].

PSMA-ПЭТ/КТ предоставляет интегральную оценку молекулярно активного объёма. RECIP 1.0 сочетает изменение общего PSMA-положительного опухолевого объёма с появлением новых очагов; категории ответа связаны с ОВ и валидированы в независимой выборке [82, 83]. Однако изменение накопления может быть обусловлено не только числом жизнеспособных клеток, но и регуляцией экспрессии PSMA под действием терапии. Кроме того, PSMA-ПЭТ не всегда выявляет дедифференцированные клоны с утратой мишени, поэтому при несоответствии клиники и PSMA-картины необходима анатомическая визуализация и, в отдельных случаях, ФДГ-ПЭТ.

Посттерапевтическая SPECT/КТ принципиально отличается от диагностической PSMA-ПЭТ: она показывает распределение терапевтического соединения после фактического введения. В проспективной LuPIN и последующих сериях количественное изменение опухолевого объёма и появление новых очагов на ранних циклах ассоциировались с последующим прогрессированием [114, 115]. Снижение интенсивности или объёма накопления может соответствовать уменьшению жизнеспособной PSMA-положительной массы, но тот же феномен возможен при утрате PSMA без уменьшения опухоли. Поэтому посттерапевтическую картину необходимо сопоставлять с КТ, ПСА и клинической динамикой.

В исследовании John и соавт. количественные параметры посттерапевтической SPECT/КТ после второго введения у 127 пациентов прогнозировали короткую выживаемость без прогрессирования [116]. Это поддерживает идею ранней внутрилечебной стратификации. Вместе с тем исследование было ретроспективным, одноцентровым и использовало конкретную систему получения и реконструкции изображений. Полученный числовой порог нельзя переносить на другой аппарат, калибровку, время

сканирования и метод сегментации без внешней валидации.

Единый подход к количественной оценке посттерапевтического накопления радиофармпрепарата в настоящее время отсутствует. Используются визуальная оценка, количественные показатели SPECT, доля введённой активности, объём накопления и расчёт поглощённой дозы. На полученные значения существенно влияют технические параметры исследования, включая калибровку оборудования, методы коррекции рассеяния и ослабления, пространственное разрешение, время проведения исследования и методику контурирования очагов. В связи с этим пороговые значения, выраженные в импульсах на ГБк, зависят от используемого оборудования и протокола и могут применяться преимущественно как внутрисистемный исследовательский показатель, но не как универсальный критерий рефрактерности.

Воспроизводимость количественного сцинтиграфического порога зависит от стандартизации времени исследования, параметров реконструкции, калибровки оборудования и методики количественной оценки. Поэтому перенос числового значения между центрами требует внешней проверки на другом оборудовании и в независимой клинической выборке.

Важно также определить клиническое действие, связанное с маркером. Порог имеет практическую ценность только тогда, когда он помогает безопасно прекратить неэффективный курс, изменить активность или направить пациента на альтернативную терапию. Простая ассоциация с короткой ВБП не доказывает, что вмешательство по результату SPECT улучшит исход. Для этого необходима проспективная проверка стратегии принятия решений, а не только прогностическая модель.

Единого определения рефрактерности к ^{177}Lu-PSMA в литературе не сформировано. В исследовательских целях целесообразно разграничивать

несколько клинически различных состояний: отсутствие противоопухолевого эффекта с начала терапии при подтверждённом накоплении радиофармпрепарата; прогрессирование после ранее достигнутого ответа; появление или рост PSMA-негативных очагов; а также невозможность продолжения терапии вследствие токсичности. Последнее состояние не следует отождествлять с опухолевой рефрактерностью. Раздельный анализ этих вариантов позволяет избежать смешения биологических причин неэффективности лечения с ограничениями, обусловленными его переносимостью.

Определение первичной рефрактерности после единственного введения особенно чувствительно к моменту оценки. Запоздалый ответ описан у части пациентов, поэтому отсутствие снижения ПСА через несколько недель не всегда достаточно. С другой стороны, продолжение заведомо неэффективной терапии задерживает альтернативный метод и увеличивает облучение нормальных органов. Рациональный критерий должен включать подтверждение прогрессирования, адекватность исходной PSMA-экспрессии, фактическое накопление терапевтического препарата и клинический контекст [117].

Причины раннего прогрессирования могут быть разделены на четыре уровня. На уровне мишени — низкая или гетерогенная экспрессия PSMA. На уровне доставки — недостаточная перфузия, быстрый клиренс или малая поглощённая доза. На клеточном уровне — устойчивость к повреждению ДНК и высокая репаративная способность. На уровне заболевания — быстро растущий PSMA-негативный клон, массивная костномозговая инфильтрация или агрессивное висцеральное поражение [68, 69]. При этом клиническое исследование не подтвердило самостоятельной ассоциации дефектов репарации ДНК с исходами после ^{177}Lu-PSMA-617; DDR-статус пока нельзя использовать как рутинный критерий исключения [118]. Увеличение введённой активности теоретически может повышать доставленную опухоли

активность при сохранённой мишени, но не устраняет отсутствие или выраженную гетерогенность PSMA-экспрессии.

Для раннего решения о продолжении курса может быть изучена комбинированная модель, включающая клиническое состояние и боль, динамику ПСА, гемоглобина, ЛДГ и щелочной фосфатазы, анатомическую визуализацию, изменение молекулярного опухолевого объёма и количественную посттерапевтическую SPECT. Однако прогностическая точность не равна клинической полезности. Чтобы маркер стал критерием прекращения или изменения режима, необходимо показать, что решение, принятое на его основании, улучшает исходы по сравнению со стандартным наблюдением.

Следовательно, рефрактерность целесообразно рассматривать как комплексное клинико-радиологическое состояние, а не связывать с единственным пороговым показателем. До появления валидированного консенсуса обоснованно отдельно регистрировать первичный неответ, прогрессирование после ответа, утрату PSMA-фенотипа и прекращение из-за токсичности. Такой подход делает результаты исследований сопоставимыми и позволяет проверить, несёт ли посттерапевтическая визуализация добавочную информацию сверх общепринятых показателей.

1.8. Безопасность, переносимость и качество жизни

Профиль безопасности ^{177}Lu-PSMA зависит от клинической популяции и выбранного компаратора. В VISION нежелательные явления III степени и выше регистрировались чаще при добавлении ^{177}Lu-PSMA-617 к разрешённой стандартной терапии, чем при применении только стандартной терапии - 52,7% против 38,0%; данное различие частично могло быть связано с большей продолжительностью лечения и наблюдения в экспериментальной группе. Наиболее клинически значимыми проявлениями токсичности являлись анемия, тромбоцитопения и лейкопения; риск их развития

повышался при выраженном костном поражении, исходных цитопениях и предшествующем лечении [51].

Основными органами риска при терапии ^{177}Lu-PSMA являются костный мозг, почки, слюнные и слёзные железы. К наиболее часто регистрируемым нежелательным явлениям относятся утомляемость, ксеростомия, тошнота и гематологическая токсичность. Риск анемии, тромбоцитопении и лейкопении возрастает при распространённом костном поражении, исходных цитопениях, значительном объёме предшествующего лечения и снижении резервов костного мозга [51, 60, 102].

Сравнение с кабазитакселом в TheraP дало иную перспективу: тяжёлые нежелательные явления зарегистрированы у 33% пациентов на ^{177}Lu-PSMA-617 и у 53% на кабазитакселе [52]. Эти цифры нельзя напрямую сопоставлять с VISION из-за различных популяций и правил регистрации событий, но они свидетельствуют о более благоприятном профиле переносимости ^{177}Lu-PSMA-617 по сравнению с кабазитакселом в исследованной популяции. В PSMAfore раннее применение также не выявило новых сигналов безопасности [53, 96].

Ксеростомия обычно имеет лёгкую или умеренную степень, но при повторных и особенно альфа-направленных курсах может становиться значимой. Почечная токсичность при стандартных четырёх-шести циклах встречается редко; дозиметрическое подисследование VISION не выявило выраженного накопления тяжёлого поражения почек в изученном сроке [64]. Однако пациенты с исходной тяжёлой почечной дисфункцией представлены недостаточно, а поздние эффекты могут быть недооценены из-за ограниченной выживаемости поздней популяции.

Качество жизни - самостоятельная конечная точка, поскольку лечение проводится при неизлечимом заболевании и конкурирует с другими паллиативными линиями. В VISION добавление ^{177}Lu-PSMA-617

задерживало ухудшение глобального состояния здоровья, боли и времени до симптоматического скелетного события [94]. В TheraP наблюдалось преимущество по ряду пациент-сообщаемых исходов относительно кабазитаксела. Эти результаты поддерживают клиническую значимость контроля заболевания даже в исследованиях, где выигрыш ОВ не показан.

Интерпретация пациент-сообщаемых исходов требует учитывать открытый дизайн, пропуски анкет и выбывание больных при прогрессировании. Если пациенты с худшим состоянием реже заполняют опросники, средние оценки оставшихся могут завышать переносимость. Поэтому данные качества жизни должны анализироваться совместно со временем до ухудшения, частотой симптоматических событий и полнотой заполнения.

При сокращении интервала приоритетным риском становится гематологическая кумуляция. Даже если частота токсичности после каждого отдельного цикла невелика, более высокая активность за единицу времени способна изменить глубину и длительность цитопении. Оценка безопасности должна включать не только максимальную степень CTCAE, но и трансфузии, задержки и отмены, восстановление показателей, инфекции, кровотечения и возможность последующей терапии. Без этих данных заключение о «сопоставимой безопасности» неполно.

Таким образом, ^{177}Lu-PSMA сочетает доказанную противоопухолевую активность с управляемым профилем токсичности и способно отсрочивать ухудшение качества жизни. Однако преимущества переносимости зависят от выбранного компаратора и исходного резерва пациента. Любая интенсификация режима требует самостоятельной оценки кумулятивной гематологической токсичности и не может считаться безопасной только по аналогии со стандартной шестинедельной схемой.

1.9. Российский опыт применения радиолигандной терапии ^{177}Lu-PSMA

Российская литература подтверждает внедрение ^{177}Lu-PSMA и развитие собственных радиофармпрепаратов, но клиническая доказательная база пока значительно меньше международной. Медведева и соавт. систематизировали ранние данные и практические аспекты метода [119]. Крылов и соавт. представили отечественный опыт фармакокинетики, безопасности и противоопухолевой активности ^{177}Lu-ДОТА-PSMA [120]. Небольшие выборки и отсутствие рандомизированного контроля ограничивают причинные выводы.

Отечественные публикации используют разные лиганды, схемы введения и способы оценки ответа. Это затрудняет объединение результатов и требует указывать точный радиофармпрепарат, радиохимические характеристики, калибровку активности и протокол посттерапевтической визуализации. Внутренний контроль качества особенно важен для количественной SPECT: числовой показатель без описания реконструкции и калибровки не воспроизводим между центрами.

Пилотная ретроспективная работа Парнаса и соавт. сравнивала прекращение после 2–4 введений с полным шестидозовым курсом у 30 пациентов [110]. Результат поддерживает изучение response-adapted «каникул», но группы формировались по достигнутому ответу; выраженная селекция не позволяет заключить, что пауза не ухудшает исходы. Отечественные дозиметрические исследования также формируют техническую основу персонализации, однако локальные количественные параметры нуждаются во внешней валидации [121].

Развитие метода ограничивают доступность PSMA-ПЭТ/КТ, отделений радионуклидной терапии, стандартизированного производства и междисциплинарной маршрутизации [122]. Отсутствуют крупный

национальный регистр и унифицированные критерии ответа. В этих условиях особое значение имеет воспроизводимая оценка эффективности, безопасности и раннего неответа в условиях российской клинической практики

1.10. Ограничения, нерешённые вопросы и обоснование исследования

Для режима ^{177}Lu-PSMA-617 с введением 7,4 ГБк каждые 6 недель сформирована наиболее убедительная доказательная база: в исследовании VISION продемонстрировано увеличение общей выживаемости у ранее интенсивно леченных пациентов, а в PSMAfore — преимущество по выживаемости без радиологического прогрессирования при более раннем применении [51, 53]. Вместе с тем эти результаты не означают, что фиксированная активность и шестинедельный интервал являются оптимальными для каждого пациента.

Альтернативные значения введённой активности, сокращённые и удлинённые межкурсовые интервалы, адаптивные перерывы и продолжение лечения свыше стандартного числа циклов изучались преимущественно в небольших проспективных и ретроспективных сериях. Интерпретация таких данных затруднена различиями в исходных характеристиках пациентов, предшествующем лечении, критериях отбора, фактически полученном числе введений и правилах прекращения терапии. Поэтому отсутствие статистически значимых различий между наблюдательными группами не может рассматриваться как доказательство эквивалентности режимов.

Отдельной проблемой остаётся раннее выявление утраты чувствительности к ^{177}Lu-PSMA. Динамика ПСА, структурной визуализации, PSMA-ПЭТ/КТ и посттерапевтической сцинтиграфии может быть несинхронной. Кроме того, количественные показатели посттерапевтической SPECT/КТ зависят от используемого оборудования, параметров

реконструкции, времени исследования и методики количественной оценки. В связи с этим локальные полуколичественные показатели могут использоваться как исследовательские признаки, однако требуют осторожной интерпретации и не должны рассматриваться как универсальные критерии прекращения терапии без внешней валидации.

Не сформировано и единое клиническое определение рефрактерности к ^{177}Lu-PSMA. Целесообразно разграничивать отсутствие накопления терапевтического радиофармпрепарата после первого введения, первичный клинический неответ при сохранённой доставке препарата, прогрессирование после ранее достигнутого ответа, появление PSMA-негативных очагов и прекращение лечения вследствие токсичности. Такое разграничение позволяет более точно характеризовать причины неэффективности или невозможности продолжения терапии.

Таким образом, сохраняется необходимость клинической оценки фактически применяемых режимов ^{177}Lu-PSMA с раздельным учётом величины введённой активности, межкурсового интервала, непосредственного противоопухолевого ответа и гематологической переносимости. Особый интерес представляет последовательная посттерапевтическая визуализация как дополнительный инструмент внутритерапевтического мониторинга и раннего выявления признаков возможной утраты чувствительности опухоли.

Проведение подобного анализа на отечественном клиническом материале позволяет оценить возможности индивидуализации радиолигандной терапии в условиях реальной практики, не подменяя наблюдательные результаты доказательством превосходства или эквивалентности отдельных режимов.

ГЛАВА2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и характеристика пациентов. Выполнено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование, включившее 151 пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Пациенты проходили лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России в 2021–2022 годах после прогрессирования заболевания на фоне ранее проводимой системной противоопухолевой терапии. Персональные данные пациентов перед статистической обработкой были обезличены. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение лечения и использование обезличенных клинических данных.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Верифицированный диагноз рака предстательной железы.
2. Подтверждённая кастрационная резистентность при кастрационном уровне тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл (<1,7 нмоль/л) и наличии биохимического и/или радиологического прогрессирования заболевания.
3. Структурное и/или биохимическое прогрессирование заболевания на фоне ранее проводимой системной противоопухолевой терапии.
4. Концентрация гемоглобина ≥90 г/л и количество тромбоцитов ≥100 × 10/л.
5. Сохранённая способность к самообслуживанию, соответствующая статусу ECOG 0–2.

Критериями исключения из сравнительного анализа режимов продолженной радиолигандной терапии являлись:

1. Продолжение цитотоксической химиотерапии или применение

радия-223 в период проведения радиолигандной терапии.

2. Отсутствие визуализируемого накопления радиофармпрепарата в опухолевых очагах по данным посттерапевтической сцинтиграфии после первого терапевтического введения ^{177}Lu-PSMA, исключавшее возможность продолжения радиолигандной терапии

До начала терапии ^{177}Lu-PSMA все пациенты получили не менее двух линий лекарственного лечения по поводу метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Предшествующее системное лечение включало таксановую химиотерапию (доцетаксел, кабазитаксел), ингибиторы сигнального пути андрогенового рецептора (энзалутамид, апалутамид, абиратерон), а у части пациентов — радионуклидную терапию радием-223.

После первого терапевтического введения ^{177}Lu-PSMA у 36 из 151 пациента отсутствовало визуализируемое накопление радиофармпрепарата в опухолевых очагах по данным посттерапевтической сцинтиграфии, в связи с чем дальнейшая радиолигандная терапия не проводилась. Данное состояние рассматривали отдельно как признак недостаточной доставки радиолиганда к опухолевым очагам и не отождествляли с приобретённой рефрактерностью. В сравнительный анализ режимов продолженной радиолигандной терапии были включены 115 пациентов

• группа I — дробно-протяжённый режим 3–4 ГБк и межкурсовым интервалом 2 или 4 недели; 31 пациент;

• группа II — дробно-протяжённый режим 5,5 ГБк с интервалом между введениями 2 или 4 недели; 40 пациентов;

• группа III —6 ГБк и более с интервалом между введениями 1–2 месяца; 44 пациента.

В сформированных группах проводили сравнительную оценку непосредственных и отдалённых результатов лечения, безопасности и переносимости различных режимов радиолигандной терапии.

Возраст пациентов варьировал от 51 до 90 лет; средний возраст

составил 69,5 ± 14,6 года.

При оценке сопутствующей патологии регистрировали сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы

2.2 Методы обследования, критерии оценки и динамическое наблюдение

2.2.1 Клиническое и инструментальное обследование

Программа исходного и динамического обследования включала сбор анамнеза, физикальное обследование и лабораторные исследования, в том числе определение уровня простатспецифического антигена (ПСА). Инструментальная диагностика предусматривала ультразвуковое исследование почек, компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию малого таза с контрастированием, остеосцинтиграфию и, при наличии азотемии, динамическую нефросцинтиграфию.

У 74 пациентов данных структурной визуализации по КТ и МРТ было недостаточно для однозначной оценки ответа на лечение. В этих случаях дополнительно выполняли PSMA-ПЭТ/КТ, меченными фтором-18 или галлием-68.

При формировании базы данных регистрировали степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, соматический статус по шкале ECOG, исходный уровень ПСА, стадию заболевания по классификации TNM, сведения о количестве, характере и продолжительности предшествующих линий лечения, а также даты установления кастрационной резистентности и прогрессирования заболевания.

Распределение пациентов по индексу Глисона представлено на рисунке 1. В выборке преобладали низкодифференцированные опухоли; статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю не выявлено. По исходному соматическому статусу ECOG группы также не

имели статистически значимых различий.

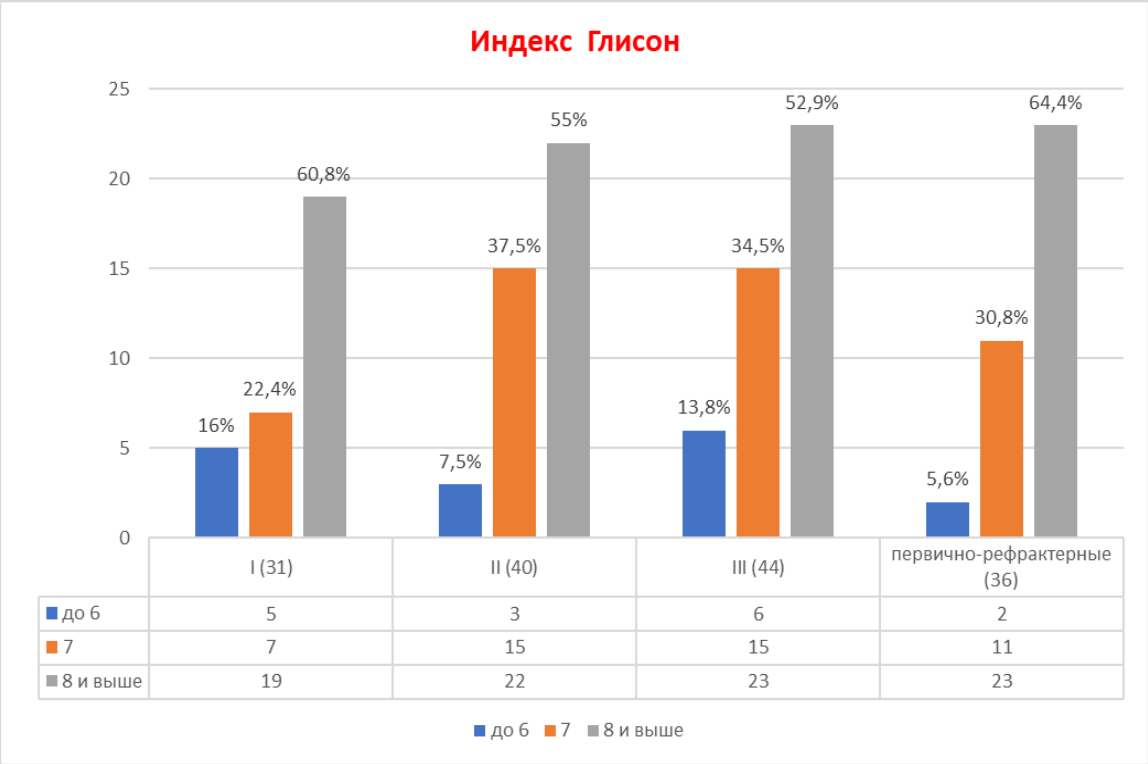

Рисунок 1 — Распределение пациентов по индексу Глисона.

Дополнительно учитывали количество и локализацию метастатических очагов, выявленных методами структурной и молекулярной визуализации, включая ПЭТ/КТ. Распределение пациентов по числу и локализации метастатических очагов представлено на рисунке 2.

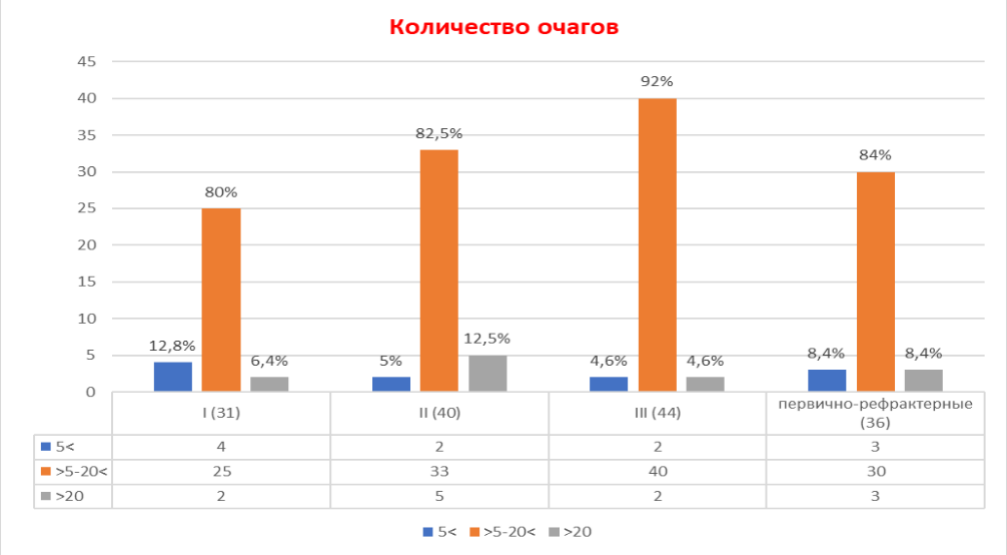

Рисунок 2 — Распределение пациентов по числу и локализации метастатических очагов.

2.2.2 Критерии оценки эффективности и безопасности

Промежуточную оценку ответа на терапию ^{177}Lu-PSMA проводили через 12 недель от начала лечени. Итоговую оценку ответа в рамках настоящего анализа проводили через 9 месяцев после начала радиолигандной терапии. Указанную временную точку использовали для унифицированной оценки доступных клинических и инструментальных данных.

Для оценки интенсивности боли применялась числовая рейтинговая шкала боли от 0 до 10 баллов, представленная в приложении 1.

Результаты интерпретировали следующим образом: 0 баллов — боль отсутствует; 1–3 балла — лёгкая боль; 4–6 баллов — умеренная боль; 7–8 баллов — выраженная боль; 9–10 баллов — невыносимая боль.

Безопасность лечения оценивали по данным лабораторного мониторинга. В качестве основных проявлений гематологической токсичности учитывали анемию, тромбоцитопению и лейкопению.

Анемию определяли как снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения, обычно 120 г/л, либо более чем на 20 г/л относительно исходного уровня. Анемию определяли как снижение концентрации гемоглобина ниже принятого референсного значения либо более чем на 20 г/л относительно исходного уровня. Степень тяжести гематологической токсичности оценивали по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5.0 (таблица 1).

Таблица 1 — Классификация анемии по критериям CTCAE v. 5.0

Степень тяжести (grade)	**Уровень Hb (г/л)**	**Комментарии**
1	< 120 г/л	-
2	80–100 г/л	-
3	< 80 г/л	-

Продолжение таблицы 1

4	Жизнеугрожающее состояние	Показана гемотрансфузия
5	Смерть	-

Тромбоцитопению определяли как снижение количества тромбоцитов менее 150 × 10/л. Степень выраженности тромбоцитопении оценивали в соответствии с критериями CTCAE v. 5.0 (таблица 2).

Таблица 2 — Классификация тромбоцитопении по критериям CTCAE v. 5.0

Степень тяжести (grade)	**Уровень тромбоцитов (10 9/л)**
1	НГН* - 75
2	<75-50
3	< 50-25
4	<25

Лейкопению определяли как снижение количества лейкоцитов менее 4,5 × 10/л. Степень выраженности лейкопении оценивали в соответствии с критериями CTCAE v. 5.0.

Ультразвуковое исследование почек выполняли по стандартной методике в положении пациента лёжа. Оценивали состояние почек, наличие нарушения оттока мочи и расширения чашечно-лоханочной системы.

Компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием выполняли до начала, в процессе и после завершения лечения для оценки эффективности терапии и выявления прогрессирования заболевания. Части пациентов с той же целью проводили МРТ малого таза с контрастированием.

Для для выявления и оценки распространённости метастатического поражения костей большинству пациентов выполняли остеосцинтиграфию; при необходимости исследование дополняли ОФЭКТ/КТ. Использовали однофотонные эмиссионные томографы Siemens Symbia (Германия), Nucline DH-I Spirit (Венгрия) и гибридную систему Philips Precedence (Нидерланды).

ПЭТ/КТ выполняли с PSMA-направленными радиофармпрепаратами, меченные ^{8}Ga или ^{18}F. Оценивали количество патологических очагов и стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата (Standardized Uptake Value, SUV). Метаболический ответ определяли по динамике SUV с использованием следующих категорий:

• частичный метаболический ответ — уменьшение SUV в опухоли на 25% и более;

• полный метаболический ответ — отсутствие повышенного накопления радиофармпрепарата в опухоли;

• метаболическое прогрессирование — увеличение SUV на 25% и более и/или появление новых очагов патологической гиперфиксации радиофармпрепарата;

• метаболическая стабилизация — изменение SUV в опухоли менее чем на 25%.

Динамику заболевания оценивали комплексно: по критериям структурного ответа RECIST 1.1 (таблица 3), результатам ПЭТ/КТ и изменению уровня ПСА относительно исходного значения перед началом терапии ^{177}Lu-PSMA.

Таблица 3 — Оценка целевого очага по критериям RECIST 1.1

Ответ	**Определение**
Полный ответ (ПО)	Исчезновение всех целевых очагов вне лимфатических узлов. Размер всех патологических лимфатических узлов должен уменьшиться до <10 мм по малой оси.

Продолжение таблицы 3.

Частичный ответ (ЧО)	Уменьшение суммы диаметров целевых очагов не менее чем на 30%, при этом для сравнения следует использовать исходную сумму диаметров
Стабилизация заболевания (СЗ)	Не наблюдается ни значительного уменьшения целевых очагов, что можно было бы классифицировать как ЧО, ни значительного их увеличения, что можно было бы классифицировать как ПЗ
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	Увеличение суммы диаметров не менее чем на 20% от наименьшего значения, полученного во время исследования (включая первоначальное значение, если оно является наименьшим). Кроме того, должно наблюдаться абсолютное увеличение суммы диаметров не менее чем на 5 мм (например, увеличение размера двух целевых очагов с 2 мм до 3 мм не считается приемлемым)

Кастрационную резистентность устанавливали при кастрационном уровне тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл (<1,7 нмоль/л) и наличии биохимического и/или радиологического прогрессирования заболевания в соответствии с принятыми клиническими критериями.

При динамической оценке отдельно регистрировали биохимическое прогрессирование, структурное прогрессирование, отсутствие визуализируемого накопления терапевтического РФП после первого введения и приобретённую утрату чувствительности после ранее зарегистрированного ответа. Окончательную оценку характера ответа или прогрессирования проводили на основании совокупности клинических, биохимических и

визуализационных данных.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, стадии опухолевого процесса, гистологической форме и степени дифференцировки опухоли, сопутствующим заболеваниям и предшествующему лечению. Средняя продолжительность наблюдения составила 12 ± 2,4 месяца при диапазоне от 2 до 22 месяцев.

2.3 Протоколы лечения

2.3.1 Предшествующая противоопухолевая терапия

До включения в исследование пациенты получили не менее двух линий противоопухолевой терапии, не считая продолжающейся андроген-депривационной терапии агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона: гозерелином, трипторелином, лейпрорелином или дегареликсом.

После установления кастрационной резистентности в качестве одной из линий системной терапии применяли доцетаксел в дозе 75 мг/м² один раз в 21 день в условиях дневного стационара. Проводили от 6 до 10 курсов.

последующих линиях применяли ингибиторы сигнального пути андрогенового рецептора - энзалутамид, апалутамид и абиратерон. Абиратерона ацетат применяли в дозе 1000 мг/сут в сочетании с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Продолжительность лечения составляла 14–16 месяцев. Среди нежелательных явлений III–IV степени отмечали задержку жидкости и отёки в 2% наблюдений, гипокалиемию — в 2–3%, кардиологические нарушения - в 4–6%, нарушения функции печени — в 3–5% и артериальную гипертензию - в 1–4%.

Энзалутамид и апалутамид применяли в дозах 160 и 240 мг/сут соответственно без сопутствующего приёма преднизолона. Наиболее частыми нежелательными явлениями были астения и артериальная гипертензия. Средняя продолжительность лечения составляла 18–22 месяца. В третьей линии преимущественно проводили монохимиотерапию кабазитакселом в дозе 25 мг/м² каждые 3 недели в сочетании с

преднизолоном в дозе 10 мг/сут; среднее число курсов составляло 4–6. Предшествующая гематологическая токсичность учитывалась при последующем выборе режима радиолигандной терапии.

Радионуклидную терапию радием-223 ранее получили 12 пациентов. В этой группе тромбоцитопения III–IV степени зарегистрирована в 6% наблюдений, нейтропения — в 3%.

2.3.2 Радиолигандная терапия ^{177}Lu-PSMA

Протокол радиолигандной терапии характеризовали величиной введённой активности РФП и интервалом между последовательными введениями; соответствующие режимы и численность групп представлены в разделе 2.1.

Лечение проводили в условиях закрытого режима. Радиофармпрепарат изготавливали непосредственно в медицинской организации в защищённой производственной зоне в соответствии с требованиями приказа Минздрава России № 1218. Синтез препарата «^{177}Lu-PSMA для внутривенного введения» выполняли с использованием зарегистрированного модуля и комплектов реагентов в отдельном защитном шкафу, оборудованном модулем синтеза «Синтерра» (рисунок 3). Контроль качества радиофармпрепарата осуществляла сторонняя аккредитованная лаборатория.

Рисунок 3 — Изготовление РФП «^{177}Lu-PSMA для внутривенного введения»

Инфузию готового радиофармпрепарата проводили в течение 20–120

минут, после чего пациента размещали в отдельном закрытом боксе (рисунок 4). Для защиты слюнных желёз применяли локальное охлаждение.

Рисунок 4 — Инфузия готового РФП «^{177}Lu-PSMA для внутривенного введения»

Через 15 часов после введения РФП измеряли мощность дозы внешнего излучения на расстоянии 1 м от пациента с использованием прибора МКС/СРП-08А. В соответствии с нормами радиационной безопасности, приведёнными в таблице 5.1 НРБ 99/10, мощность дозы должна была составлять менее 20 мкЗв·ч^{1} (рисунок 5).

Рисунок 5 — Проведение дозиметрии

После завершения закрытого режима выполняли посттерапевтическую

сцинтиграфию. При необходимости исследование дополняли ОФЭКТ/КТ и количественной оценкой захвата радиофармпрепарата в патологических очагах (рисунок 6).

Перед посттерапевтической сцинтиграфией пациент принимал душ и переодевался в чистую одежду для исключения артефактов, связанных с загрязнением радиоактивными продуктами жизнедеятельности. Непосредственно перед исследованием пациенту рекомендовали опорожнить мочевой пузырь и кишечник. Исследование выполняли в положении лёжа на спине.

Сцинтиграфию всего тела выполняли в режиме Whole Body с использованием двух детекторов и низкоэнергетических коллиматоров LEGP. Продолжительность исследования составляла 15–20 минут.

При последовательном анализе посттерапевтических сцинтиграмм оценивали локализацию, число и интенсивность патологических очагов накопления РФП. Для уменьшения влияния различий введённой активности зарегистрированную интенсивность накопления в патологических очагах нормировали на величину введённой активности ^{177}Lu-PSMA. Полученный полуколичественный показатель выражали в тыс. имп/ГБк и использовали для оценки его динамики при последовательных исследованиях. Данный показатель характеризовал зарегистрированную интенсивность накопления РФП и не интерпретировался как непосредственная величина поглощённой дозы в опухолевой ткани.

По результатам планарной посттерапевтической сцинтиграфии отбирали пациентов для выполнения ОФЭКТ/КТ. Критериями отбора являлись:

• невозможность дифференцировать висцеральные и костные метастазы;

• подозрение на метастатическое поражение печени;

• наличие по данным ранее выполненных исследований метастатических очагов, не визуализировавшихся в планарном режиме.

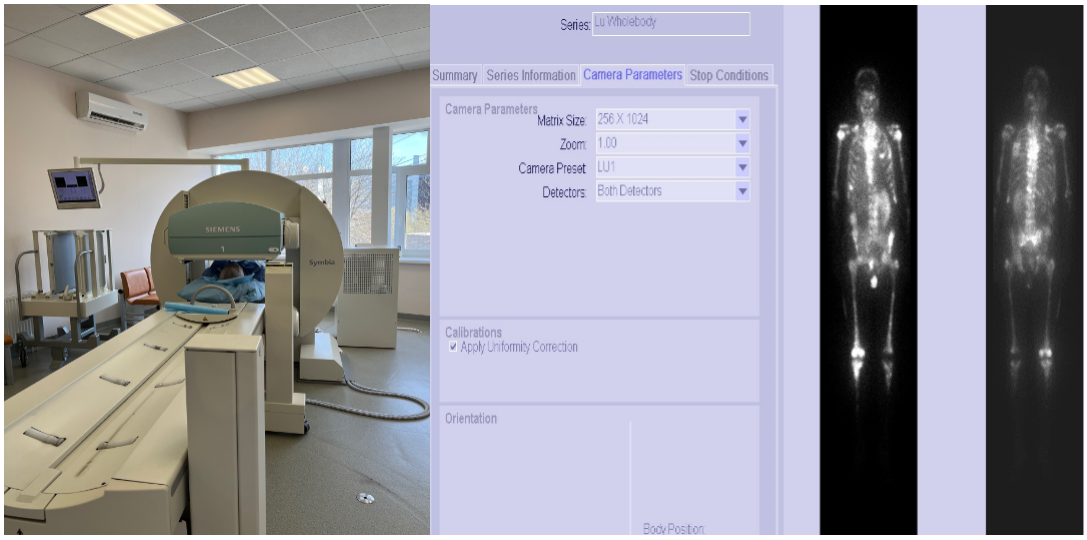

Рисунок 6 — Посттерапевтическая сцинтиграфия

На рисунке 6 представлены оборудование, укладка пациента и пример посттерапевтической сцинтиграфии с множественными очагами патологического накопления РФП.

В настоящей работе под терапевтическим циклом понимали одно введение ^{177}Lu-PSMA. Посттерапевтические сцинтиграммы анализировали после каждого терапевтического цикла. Результаты динамической оценки представлены в главе 3.

2.4 Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием программ Statistica 10.0. Программу MS Office Excel 2010 применяли для формирования базы данных и подготовки сводных таблиц.

Характер распределения количественных показателей оценивали отдельно в каждой исследуемой группе с использованием критерия Шапиро—Уилка. Количественные данные, соответствовавшие нормальному распределению, представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD), при необходимости указывали 95% доверительный интервал. При распределении, отличавшемся от нормального, данные описывали с использованием медианы и межквартильного интервала — Me [Q1; Q3]. Категориальные показатели представляли в виде абсолютного числа наблюдений и относительной частоты — n (%). Для

сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли критерий Манна—Уитни. Сравнение трёх и более независимых групп выполняли с использованием критерия Краскела—Уоллиса. Для сравнения двух связанных измерений у одних и тех же пациентов применяли критерий Уилкоксона. Динамику показателей при наличии трёх и более связанных измерений оценивали с использованием критерия Фридмана. Сравнение категориальных показателей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Все статистические критерии были двусторонними. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РЕЖИМОВ РАДИОЛИГАНДНОЙ ТЕРАПИИ И КРИТЕРИЕВ РЕФРАКТЕРНОСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1. Обоснование применения радионуклидной терапии ^{177}Lu-PSMA в различных режимах и непосредственная клиническая эффективность.

Для сравнительного анализа режимов радиолигандной терапии использованы данные 115 пациентов, продолживших лечение после первого терапевтического введения ^{177}Lu-PSMA. В зависимости от величины введённой активности РФП и межкурсового интервала пациенты были распределены на три группы. В группу I вошёл 31 пациент, получавший 3–4 ГБк с интервалом 2 или 4 недели; в группу II — 40 пациентов, получавших 5,5 ГБк с интервалом 2 или 4 недели; в группу III — 44 пациента, получавших 6 ГБк и более с интервалом 1–2 месяца.

У 36 из 151 пациента после первого терапевтического введения отсутствовало визуализируемое накопление радиофармпрепарата в опухолевых очагах по данным посттерапевтической сцинтиграфии, в связи с чем дальнейшая радиолигандная терапия не проводилась. Данное состояние рассматривали отдельно как признак недостаточной доставки радиолиганда к опухолевым очагам и не отождествляли с приобретённой рефрактерностью. Таким образом, исходная наблюдательная когорта включала 151 пациента, а сравнительный анализ режимов продолженной терапии проведён у 115 больных. Статистически значимых межгрупповых различий по оценённым исходным клиническим характеристикам не выявлено. Последующий сравнительный анализ результатов проводили с учётом наблюдательного нерандомизированного характера исследования.

3.1.1. Клинико-функциональная характеристика и сопутствующая патология пациентов исследуемых групп

Средний возраст пациентов составил 69,5 ± 14,6 года; у значительной части больных регистрировалось два и более сопутствующих хронических заболевания.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) преобладали во всех исследуемых группах: 54,4% в группе I, 52,9% — в группе III, и 47,5% — в группе II; различия не достигали статистической значимости (p>0,05). Наиболее распространённой сопутствующей патологией являлась артериальная гипертензия (55% наблюдений), часто в сочетании с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда (в 15 и 25% случаев).

Сахарный диабет 1-го и 2-го типов зарегистрирован у 9,2 и 19,2% пациентов соответственно. В исследование включались только больные с компенсированными формами заболевания; декомпенсированные формы с признаками полиорганной дисфункции являлись критерием исключения.

Незначительная доля пациентов имела заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, эндемический зоб) – 2,5% и желудочно-кишечного тракта – 3,2%. Распределение коморбидной патологии представлено на рисунке 7.

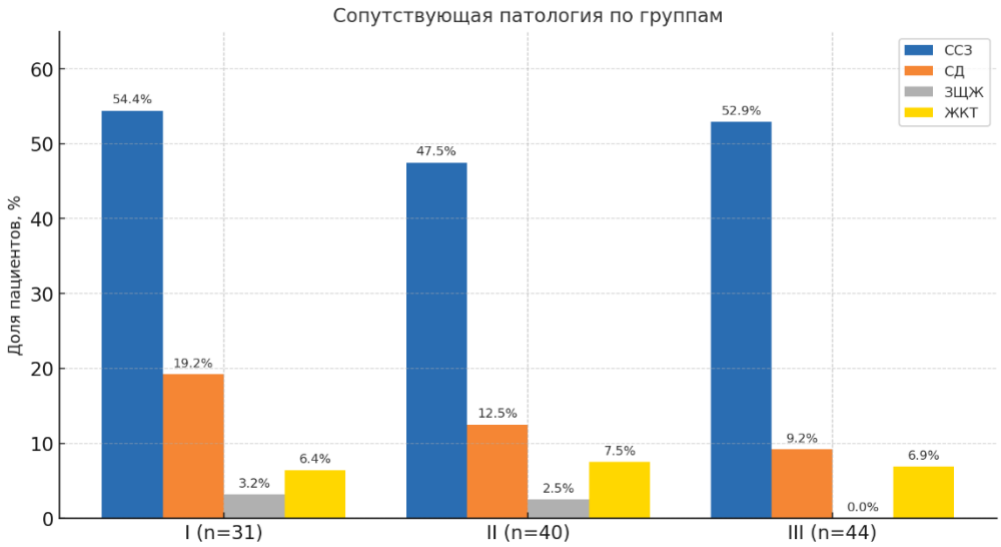

Рисунок 7 *— Распределение сопутствующих заболеваний у пациентов исследуемых групп (%). ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет; ЗЩЖ — заболевания щитовидной железы; ЖКТ — заболевания желудочно-кишечного тракта.*

Все больные имели сохранный соматический статус (ECOG 0–2). Во всех группах преобладали пациенты с ECOG 1: 73,6% в группе I, 72,5% в группе II и 59,8% в группе III. Распределение показателей представлено на

рисунке 8. Статистически значимых межгрупповых различий по функциональному статусу ECOG не выявлено.

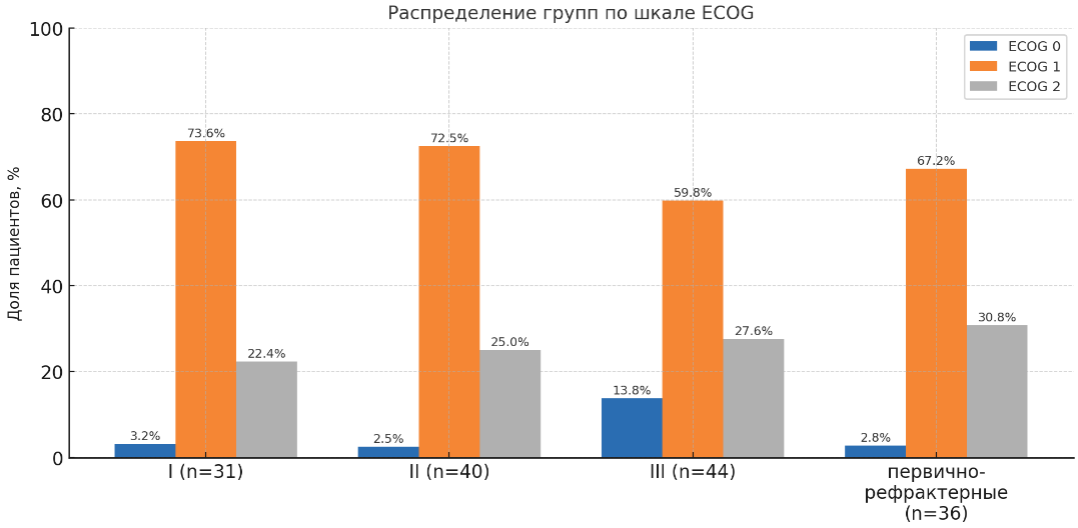

Рисунок 8 *— Распределение пациентов по шкале ECOG.*

Таким образом, несмотря на выраженную коморбидную отягощённость, включённые в исследование пациенты характеризовались удовлетворительным функциональным статусом. Эти данные подчеркивают возможность применения ^{177}Lu-PSMA у больных с выраженной соматической нагрузкой.

Таким образом, несмотря на наличие сопутствующих заболеваний, включённые в сравнительный анализ пациенты характеризовались удовлетворительным функциональным статусом ECOG 0–2. Статистически значимых межгрупповых различий по оценённым исходным клиническим характеристикам не выявлено, что учитывалось при последующем сравнительном анализе результатов лечения.

3.1.2. Характеристика предшествующей противоопухолевой терапии

Большинство пациентов имели значительный объём предшествующего системного лечения. На момент начала радиолигандной терапии пациенты получили от двух до четырёх и более линий противоопухолевой терапии (рисунок 9). Все пациенты ранее получали андроген-депривационную

терапию медикаментозным или хирургическим методом. Прогрессирование заболевания на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона соответствовало критериям кастрационной резистентности.

В первой линии системной терапии большинство пациентов получали доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 21 день; число проведённых циклов составляло от 6 до 10. Во второй линии лечения во всех трех группах больных использовались ингибиторы сигнального пути андрогеновых рецепторов (ARPI). Абиратерон ацетат применялся в дозе 1000 мг/сут совместно с преднизолоном 10 мг/сут на протяжении 14–16 месяцев у 58% пациентов. Энзалутамид (160 мг/сут) у 34% и апалутамид (240 мг/сут) у 8% использовались в среднем 18–22 месяца.

У 40% пациентов всех трех групп в третьей линии применялся кабазитаксел в стандартной дозировке (25 мг/м² каждые 3 недели + преднизолон 10 мг/сут). Однако высокая частота выраженной гематологической токсичности после этой терапии значительно ограничивала возможность назначения высоких активностей ^{177}Lu-PSMA. 12 пациентов ранее получили радионуклидную терапию радием-223, что учитывалось при последующей оценке гематологической токсичности. Более 60% пациентов получали остеомодифицирующую терапию деносумабом или бисфосфонатами.

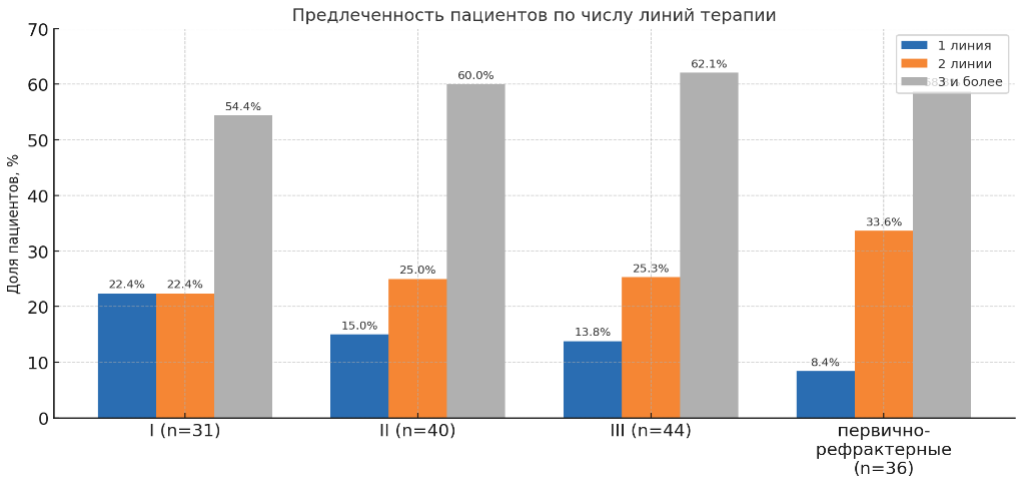

Рисунок 9 — Распределение пациентов по объёму предшествующей противоопухолевой терапии.

3.1.3 Оценка показаний к терапии ^{177}Lu-PSMA после предшествующих линий терапии.

Основанием для назначения ^{177}Lu-PSMA в исследованной когорте являлось прогрессирование мКРРПЖ после ранее проведённой системной терапии при наличии признаков PSMA-позитивного опухолевого процесса и удовлетворительных клинико-лабораторных показателей

Прогрессирование заболевания верифицировалось по следующим критериям:

Биохимическое - повышение уровня ПСА;

Структурное - появление новых или увеличение размеров существующих очагов;

Клиническое - ухудшение общего состояния, усиление болевого синдрома.

Для систематизации клинических ситуаций, в которых применялась или могла рассматриваться терапия ^{177}Lu-PSMA, использовали данные международных рекомендаций, регистрационных исследований и клинической практики. Обобщённые клинические сценарии представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Клинические ситуации назначения терапии ^{177}Lu-PSMA при мКРРПЖ: условия применения и уровень доказательности

№	Клиническая ситуация / показание	Условия для назначения ^{177}Lu-PSMA	Характер доказательной базы
1	Прогрессирование мКРРПЖ после ≥1 линии ARPI и ≥1 линии химиотерапии	Подтверждённое прогрессирование (ПСА, КТ/МРТ) Предшествующее лечение: ≥1 АА и ≥1 таксан - ПСМА-позитивность по ПЭТ - ECOG 0–2 Функции костного мозга и почек удовлетворительны	I (VISION, FDA, EMA, EAU)

Продолжение таблицы 4.

2	Прогрессирование после АА, до начала химиотерапии	- Неэффективность АА - ПСМА-позитивность - Химиотерапия противопоказана или отсрочена - ECOG 0–1	I–II (PSMAfore, FDA, NCCN)
3	Отказ пациента от химиотерапии, непереносимость таксанов	- Прогрессирование на АА - ПСМА-позитивные метастазы - Отказ от таксанов - Отсутствие FDG+/ПСМА− очагов	II (off-label, клиническая практика)
4	Прогрессирование после терапии радий-223	Завершённый курс 223Ra - Стабильные гематологические показатели - ПСМА-позитивные очаги	II–III (ретроспективные данные)
5	Наличие ПСМА-позитивных висцеральных метастазов	Подтверждённая ПСМА-экспрессия - Отсутствие метастазов без накопления - Отсутствие тяжёлой органной дисфункции	II (VISION, TheraP)
6	Максимально предлеченные пациенты (≥3 линии системной терапии)	АА + ≥1 таксан - ПСМА-позитивность сохраняется - ECOG ≤2 - Функции органов допустимы для начала терапии	I (VISION, EAU, NCCN)
7	Быстрое прогрессирование на первой линии АА	- ПСМА-позитивность - Нет показаний или желания к химиотерапии - Показания подтверждены консилиумом	II (реальная практика, PSMAfore)
8	Назначение в рамках научного протокола	Прогрессирование мКРРПЖ - Отсутствие альтернативных опций - ПСМА-позитивность -Информированное согласие	III

* Характер доказательной базы: I — данные рандомизированных исследований III фазы; II — данные клинических исследований, когорт и рекомендаций; III — данные реальной клинической практики, экспертные подходы или применение в рамках научных протоколов; АА-антиандрогены.

Таким образом, при отборе пациентов учитывали функциональный статус, PSMA-позитивность опухолевого процесса, лабораторные показатели и объём предшествующего лечения

Из вышесказанного следует, что большинство пациентов к моменту начала ^{177}Lu-PSMA имели значительный объём предшествующего системного лечения, что характеризует исследованную когорту как интенсивно предлеченную популяцию больных мКРРПЖ.

3.2 Оценка эффективности и безопасности терапии ^{177}Lu-PSMA

В настоящем исследовании под одним терапевтическим циклом понимали однократное введение ^{177}Lu-PSMA в предусмотренной соответствующим режимом активности. Межкурсовой интервал определялся применявшейся схемой лечения и различался между исследуемыми группами.

Промежуточную оценку ответа проводили через 12 недель после начала радиолигандной терапии. Итоговую оценку выполняли через 9 месяцев после начала лечения. Число терапевтических введений, выполненных к соответствующей контрольной точке, зависело от применявшегося режима и фактической продолжительности лечения.

3.2.1. Общая оценка эффективности радиолигандной терапии и клинической динамики пациентов

Оценку эффективности проводили по четырём основным компонентам:

1. Биохимический ответ - снижение уровня ПСА ≥50% от исходного значения
2. Динамика болевого синдрома - по числовой рейтинговой шкале боли.
3. Динамика опухолевого процесса по данным визуализации — PSMA-ПЭТ/КТ, КТ и МРТ
4. Функциональный статус — по шкале ECOG.

Оценка динамики болевого синдрома. Изменения в клинической симптоматике оценивались на каждом визите. До лечения наиболее частыми клиническими проявлениями являлись хронический болевой синдром,

преимущественно связанный с костными метастазами (70%), утомляемость (60%), дизурические расстройства (40%) и лимфатические отёки (15%)

После 2–3 курсов терапии у 35–50% пациентов наблюдалось снижение выраженности боли и улучшение общего самочувствия, у 25% – частичное восстановление физической активности. Уменьшение болевого синдрома, как правило, наблюдалось после 2 курса и позднее (таблица 5).

Таблица 5 — Динамика болевого синдрома в исследуемых группах

Динамика	**1 группа, (n=31)**		**2 группа, (n=40)**		**3 группа, (n=44)**	
усиление		0%	2	5%	0	0%
уменьшение	13	41,94%	14	35,00%	14	31,82%
без изменений	18	58,06%	24	60,00%	30	68,18%

Статистически значимых межгрупповых различий по динамике болевого синдрома не выявлено ($p>0,05$).

Уменьшение выраженности болевого синдрома зарегистрировано у 41,94% пациентов группы I, 35,00% группы II и 31,82% группы III. У большинства остальных пациентов интенсивность боли существенно не изменялась; усиление болевого синдрома зарегистрировано у двух пациентов группы II.

Таким образом, уменьшение болевого синдрома наблюдалось приблизительно у трети пациентов и более во всех исследуемых группах. Статистически значимой зависимости клинической динамики болевого синдрома от применявшегося режима терапии не выявлено.

3.2.2. Оценка гематологической токсичности.

Гематологическая токсичность являлась одним из основных параметров оценки безопасности терапии с учётом значительного объёма предшествующего лечения и исходного состояния кроветворения.

Группа I. У пациентов первой группы статистически достоверное снижение уровня тромбоцитов наблюдалось к третьему курсу терапии (с 250×10/л до 219×10/л), с сохранением пониженных значений вплоть до девятого курса (рис 10). Лейкопения проявилась начиная с третьего курса (4,9×10/л против 6,02×10/л до терапии) и сохранялась на протяжении нескольких последующих циклов. Снижение уровня эритроцитов достигло статистической значимости только к девятому курсу, в то время как гемоглобин оставался в пределах колебаний без достоверной динамики.

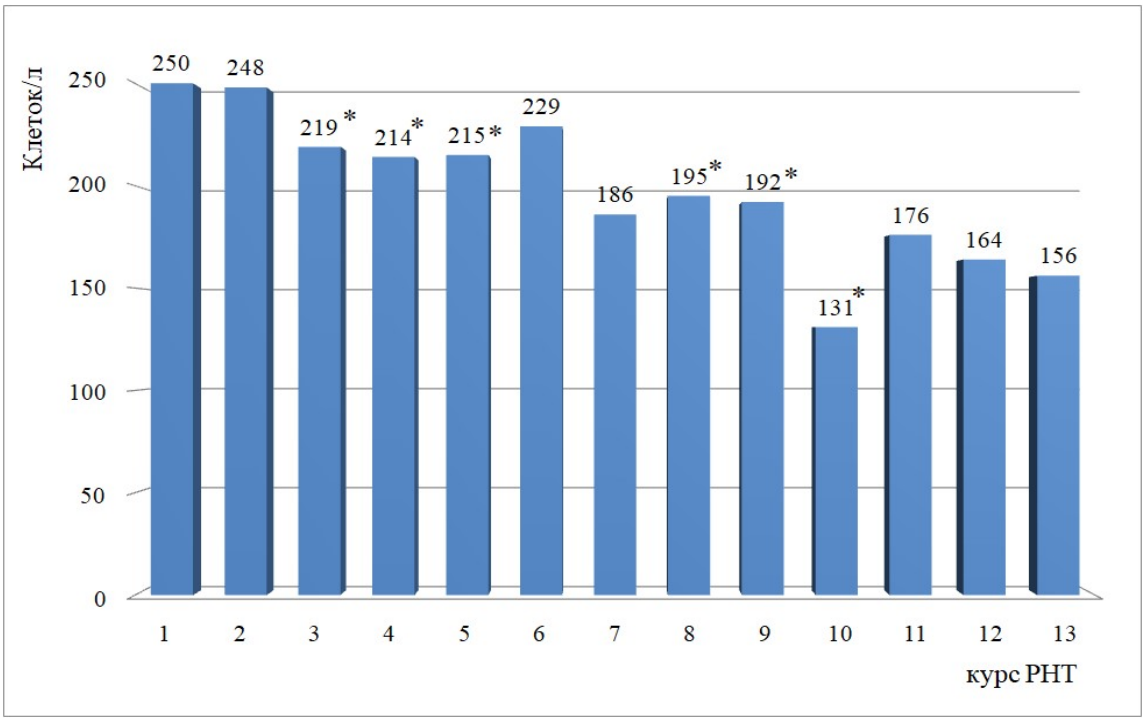

Рисунок 10 — Среднее значение тромбоцитов у пациентов 1 группы перед очередным курсом РНТ

При этом лейкопения была выражена к 3 сеансу (4,9×10/л против 6,02×10/л), сохранялась до 9 курса. Уровень эритроцитов значимо снизился только к 9 курсу (рис 11). Гемоглобин и ПСА в течение лечения оставались без достоверных колебаний.

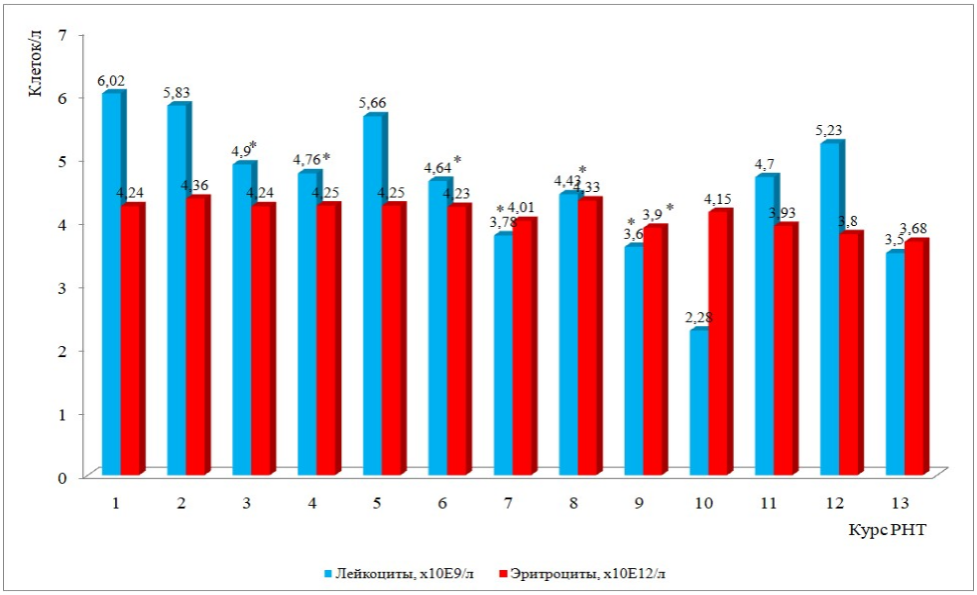

Рисунок 11 — Среднее значение лейкоцитов и эритроцитов у пациентов 1 группы перед очередным курсом РНТ

Группа II. Во второй группе снижение тромбоцитов стало достоверным к седьмому курсу терапии (231,5×10/л → 194×10/л) и оставалось ниже исходного уровня вплоть до 12 курса (рис 12).

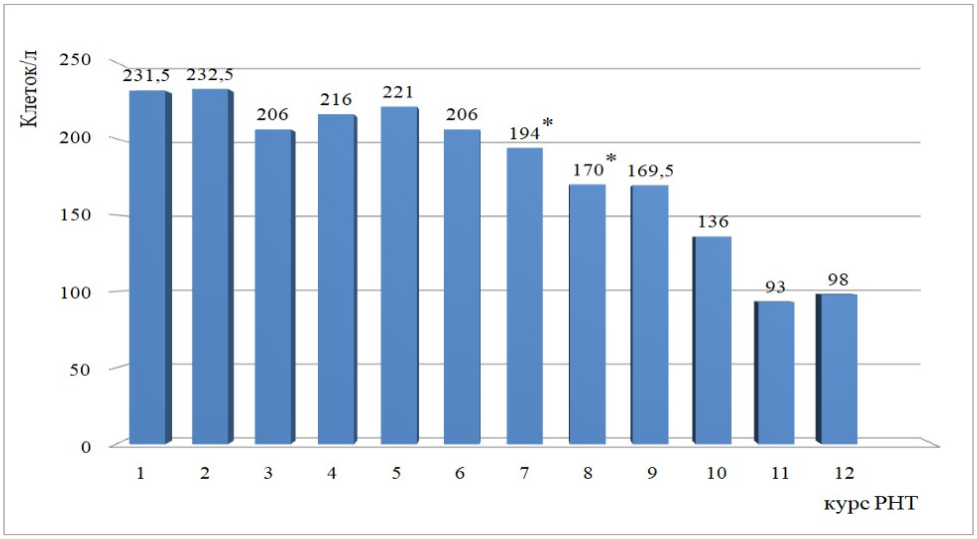

Рисунок 12 — Среднее значение тромбоцитов у пациентов группы II перед очередным курсом РЛТ.

Лейкопения фиксировалась начиная со второго сеанса (5,5×10/л против 5,99×10/л) и сохранялась на протяжении всех последующих циклов. Эритропения и снижение гемоглобина становились статистически значимыми начиная с седьмого курса (рисунок 13).

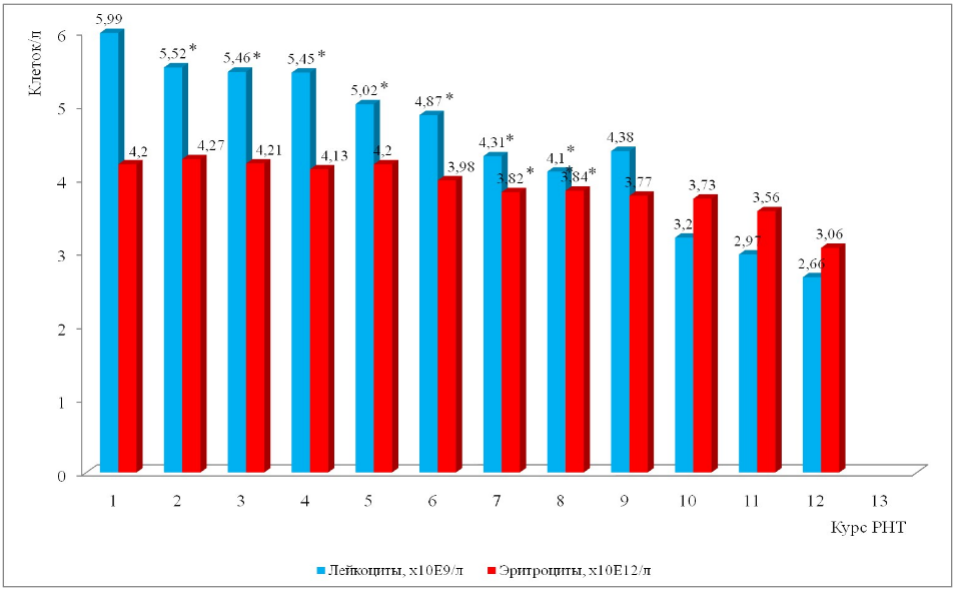

Рисунок 13 — Средние значения лейкоцитов и эритроцитов у пациентов группы II перед очередным курсом РЛТ.

Группа III

В третьей группе тромбоцитопения (рис 14) и лейкопения отмечались начиная с третьего курса, а снижение количества эритроцитов — начиная с пятого и седьмого курсов. Гемоглобин снижался к третьему, пятому и девятому курсам. Несмотря на высокую кратность введения, частота тяжёлых форм цитопении (степени ≥3 по CTCAE) оставалась единичной и не требовала отмены терапии.

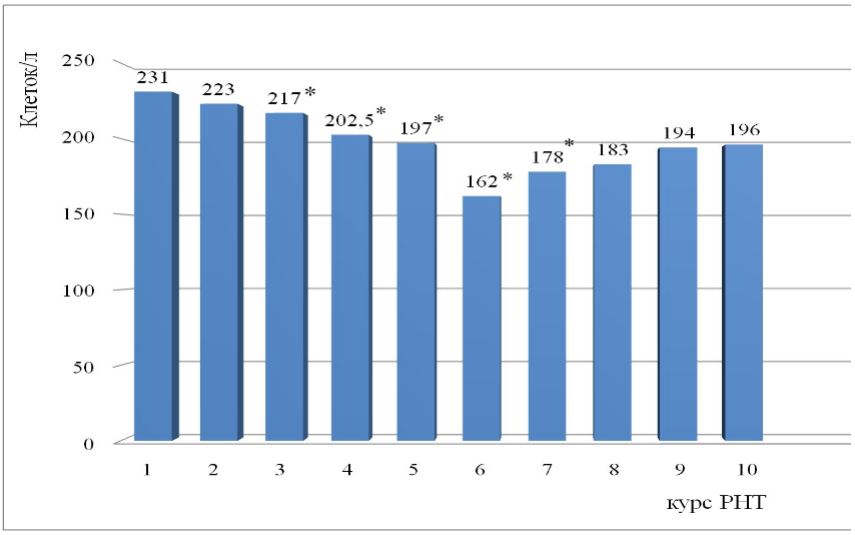

Рисунок 14 — Среднее значение тромбоцитов у пациентов группы III перед очередным курсом РЛТ.

Уровень лейкоцитов в крови также уменьшился к 3 сеансу РНТ до

5,7х109 кл/л против 6,09х109 кл/л перед началом лечения и оставался ниже исходного уровня перед 4 - 7 сеансами РНТ. Количество эритроцитов статистически достоверно уменьшалось перед 5 (3,92х1012 кл/л) и 7 (3,90х1012 кл/л)сеансами РНТ а до этого демонстрировало устойчивость к РНТ и не отличалось от начального уровня (рис 15).

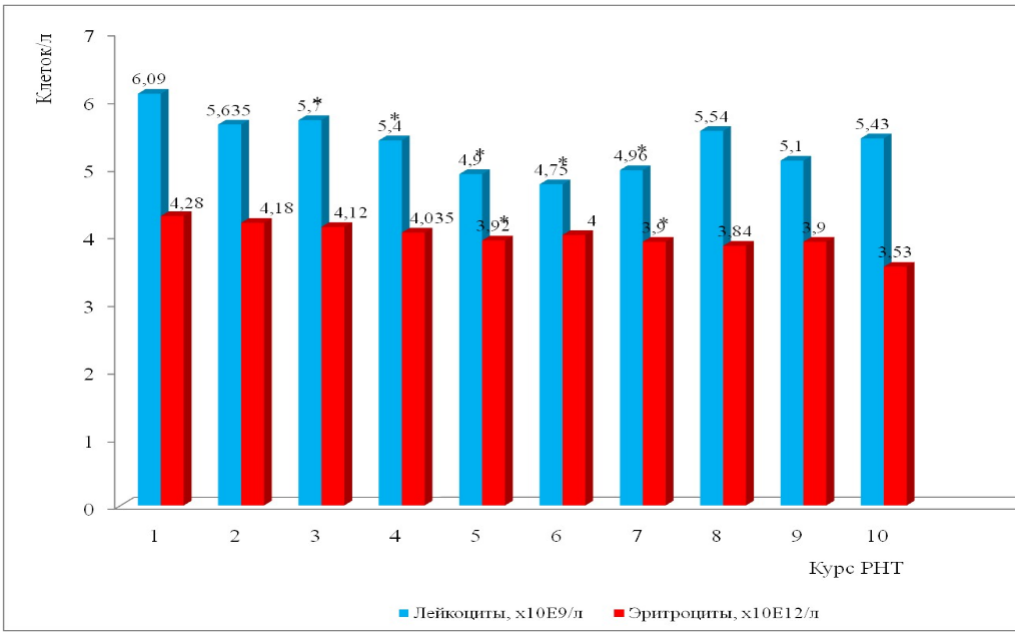

Рисунок 15 — Средние значения лейкоцитов и эритроцитов у пациентов группы III перед очередным курсом РЛТ.

Концентрация гемоглобина статистически достоверно снижалась у больных 3 группы перед 3, 5 и 9 курсами РНТ (рис 16).

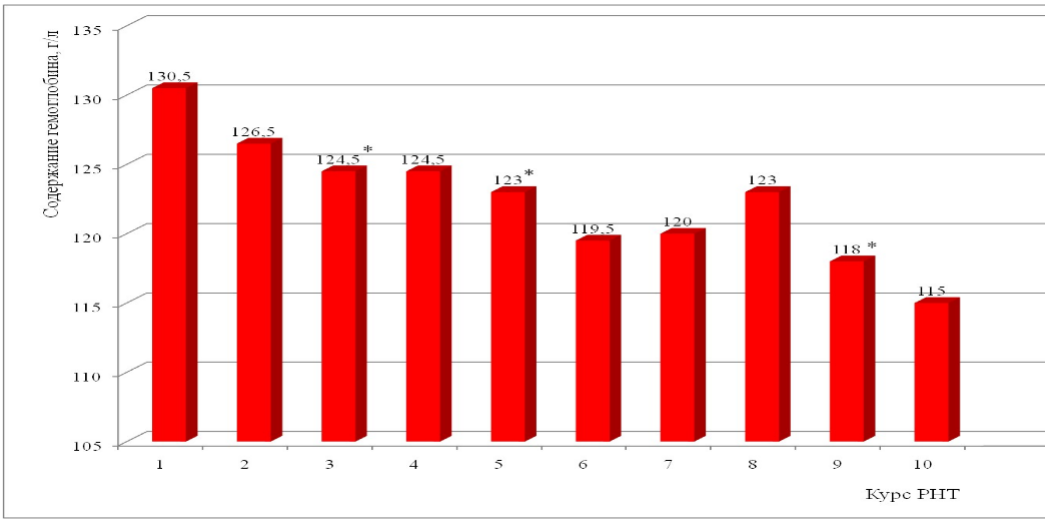

Рисунок 16 — Среднее значение гемоглобина у пациентов группы III перед очередным курсом РЛТ.

Уровень ПСА у больных из 3 группы статистически достоверно не изменялся в течение всего периода наблюдений. Регистрировались единичные случаи тяжёлой цитопении (CTCAE ≥3 степени), не повлиявшие на возможность продолжения терапии. Частота гематологической токсичности между группами достоверно не различалась (рис 17,18).

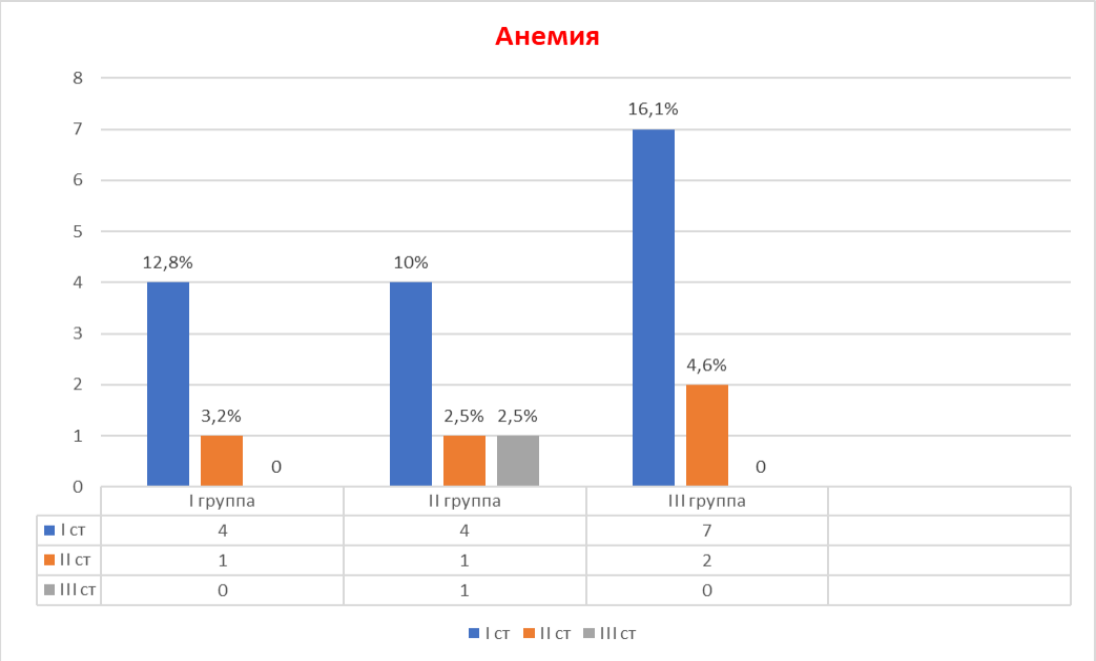

Рисунок 17 — Частота анемии различной степени в исследуемых группах.

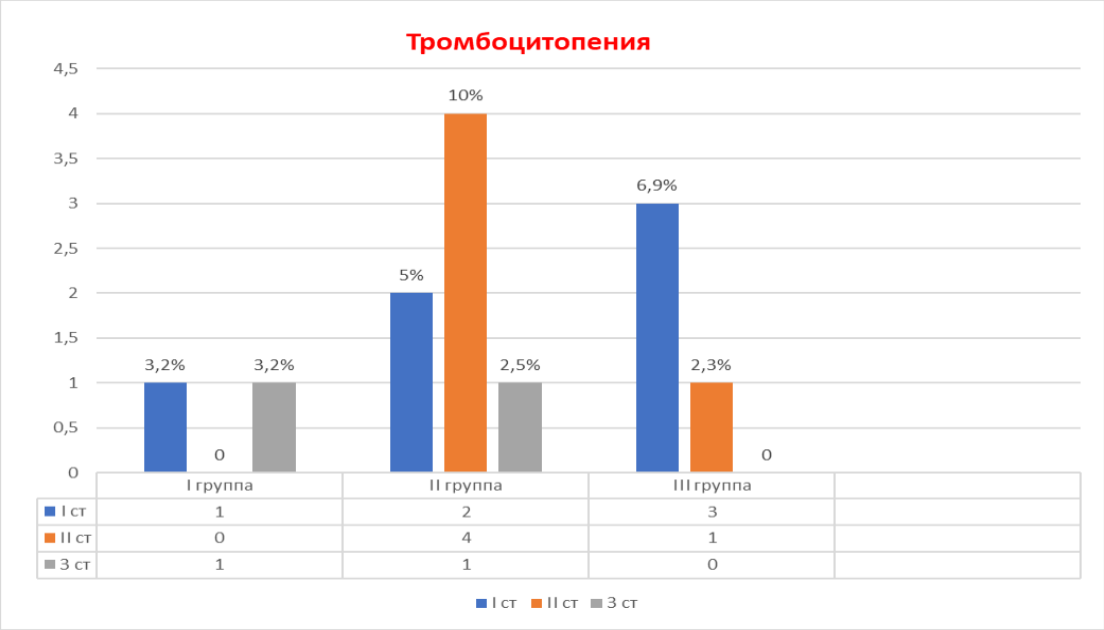

Рисунок 18 — Частота тромбоцитопении различной степени в исследуемых группах.

Таблица 6 — Показатели гематологической токсичности в исследуемых группах

Параметр	1 группа, n=31 чел		2 группа, n=40 чел		3 группа, n=44 чел	
	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%
Гематологические нежелательные явления	13	4 1,94%	21	5 2,50%	22	5 0,00%

Гематологические нежелательные явления зарегистрированы приблизительно у половины пациентов в каждой группе; при данном анализе отдельно учитывали пациентов с исходными отклонениями гематологических показателей. Различий между группами сравнения не выявлено (таблица 6).

Таким образом, гематологическая токсичность была представлена преимущественно цитопениями лёгкой и умеренной степени; нежелательные явления ≥3 степени регистрировались редко. Полученные данные свидетельствуют о приемлемой гематологической переносимости терапии в исследованной выборке предлеченных пациентов.

3.2.3 Посттерапевтическая сцинтиграфия

После каждого введения ^{177}Lu-PSMA выполняли посттерапевтическую сцинтиграфию с целью оценки распределения радиофармпрепарата и динамики интенсивности его накопления в патологических очагах. Исследование проводили в течение первых 24 часов после введения РФП. При последовательном анализе посттерапевтических сцинтиграмм оценивали изменение интенсивности накопления радиофармпрепарата в ранее выявленных очагах, появление новых зон патологического накопления, а также соответствие полученных изменений динамике уровня ПСА, клинического состояния пациента и данным структурной визуализации. Для

уменьшения влияния различий введённой активности зарегистрированную интенсивность накопления РФП нормировали на величину введённой активности; полученный полуколичественный показатель выражали в тыс. имп/ГБк. Такой подход обеспечивал возможность сопоставления результатов у пациентов, получавших различные значения терапевтической активности. При этом нормированный сцинтиграфический показатель рассматривали как характеристику интенсивности зарегистрированного накопления РФП и не интерпретировали как непосредственную величину поглощённой дозы в опухолевой ткани.

На основании анализа последовательных посттерапевтических сцинтиграмм были выделены три основных варианта динамики накопления радиофармпрепарата в опухолевых очагах. Первый вариант характеризовался постепенным снижением интенсивности накопления РФП в ранее выявленных очагах, сопровождавшимся снижением уровня ПСА и клиническим улучшением, что расценивалось как благоприятный терапевтический ответ. Второй вариант включал снижение интенсивности накопления РФП при отсутствии клинического улучшения и наличии признаков структурного прогрессирования заболевания; подобная динамика рассматривалась как возможный признак приобретённой рефрактерности к терапии ^{177}Lu-PSMA. Третий вариант характеризовался появлением новых очагов накопления РФП в сочетании с повышением уровня ПСА и/или ухудшением клинического состояния пациента, что соответствовало прогрессированию заболевания на фоне сохраняющейся способности отдельных опухолевых очагов накапливать радиолиганд.

С учётом различий величины вводимой активности ^{177}Lu-PSMA для сопоставления результатов между пациентами интенсивность накопления РФП в патологических очагах нормировали на введённую активность. Полученный полуколичественный показатель выражали в тыс. имп/ГБк. Такой подход позволял уменьшить влияние различий терапевтической активности на зарегистрированное число импульсов и обеспечивал

возможность сравнительной оценки динамики накопления РФП при различных режимах лечения. При этом данный показатель характеризовал интенсивность зарегистрированного накопления радиофармпрепарата и не рассматривался как непосредственная мера поглощённой дозы в опухолевой ткани.

Дополнительно после введения ^{177}Lu-PSMA выполняли измерение мощности дозы внешнего излучения от пациентов. Полученные значения сопоставляли с данными посттерапевтической сцинтиграфии с целью комплексной характеристики распределения и удержания радиофармпрепарата после терапевтического введения (рисунок 19).

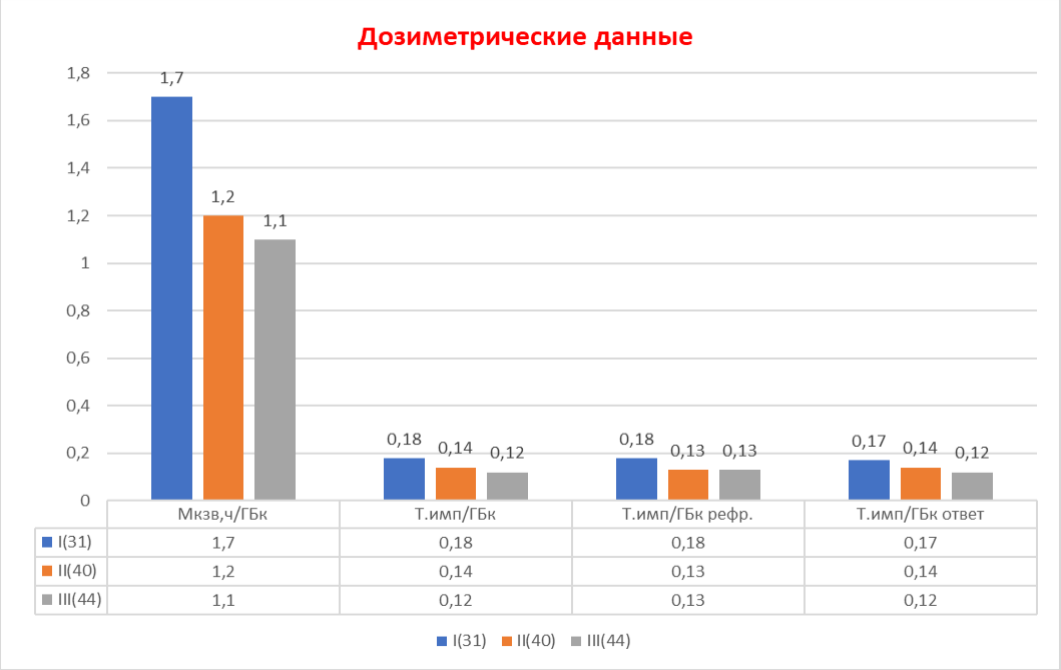

Рисунок 19 — Сравнительные нормированные показатели посттерапевтической сцинтиграфии и дозиметрии в исследуемых группах.

Линейной зависимости между величиной введённой активности и нормированной интенсивностью накопления РФП в исследованной выборке не выявлено. У отдельных пациентов (таб. 7), получавших более высокую активность РФП, регистрировались относительно низкие значения нормированного показателя накопления. С учётом наблюдательного дизайна данные результаты не позволяют установить причинную связь между величиной введённой активности и интенсивностью накопления РФП.

Таблица 7 — Динамика накопления РФП по данным посттерапевтической сцинтиграфии

Динамика	**1 группа, n=31 чел**		**2 группа, n=40 чел**		**3 группа, n=44 чел**	
Уменьшение числа очагов	2	6,45 %	1	2,50 %	2	4,55%
Увеличение числа очагов	2	6,45 %	6	12,50 %	6	13,64%
Число очагов без изменений, увеличение интенсивности	3	9,68 %	1	2,50 %	0	0,00%
Число очагов без изменений, снижение интенсивности	4	12,90 %	4	10,00 %	2	4,55%
Без изменений	20	64,52 %	28	70,00 %	34	77,27%

Таким образом, данные посттерапевтической сцинтиграфии позволяют дифференцировать тип ответа на лечение в динамике и являются важнейшим компонентом персонализированной оценки эффективности. Особенно ценной представляется возможность количественного анализа захвата радиометки — снижение интенсивности <350 тыс. имп/ГБк при двух последовательных измерениях может служить предиктором развивающейся рефрактерности.

Сравнение доз наружного излучения. Доза излучения от тела возрастала по мере накопления курсов, достигая пика к 5–6 циклам (в среднем 6,4–9,0 мкЗв/ч), после чего наблюдалась тенденция к снижению,

вероятно, на фоне регресса метастатических очагов (рис 20,21,22).

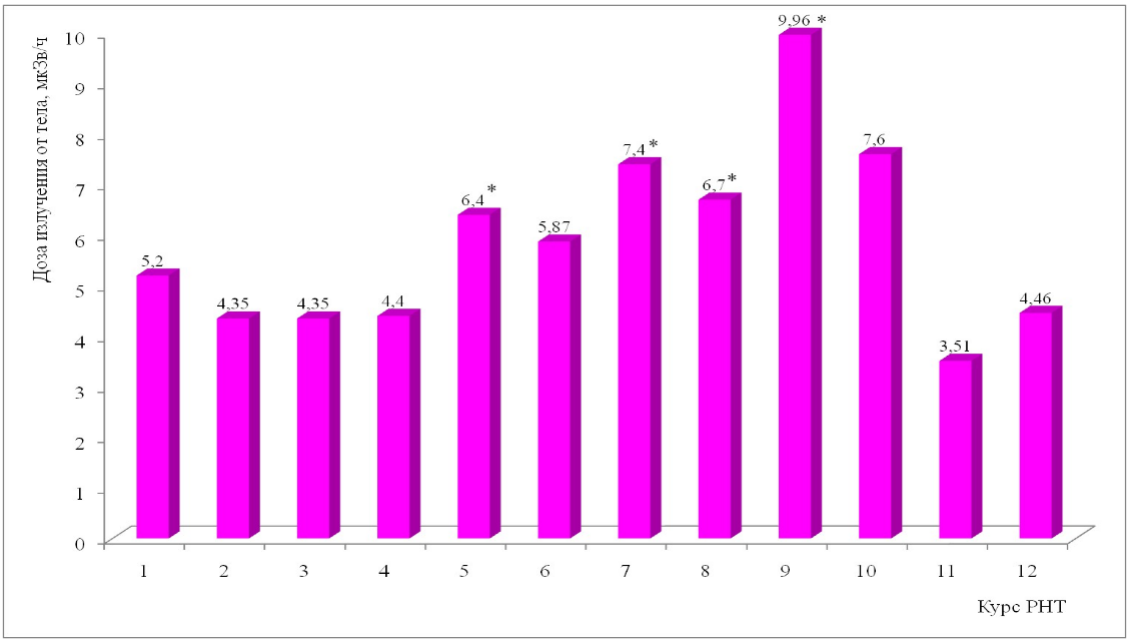

Рисунок 20 — Мощность дозы внешнего излучения от пациентов группы I после очередного курса РЛТ.

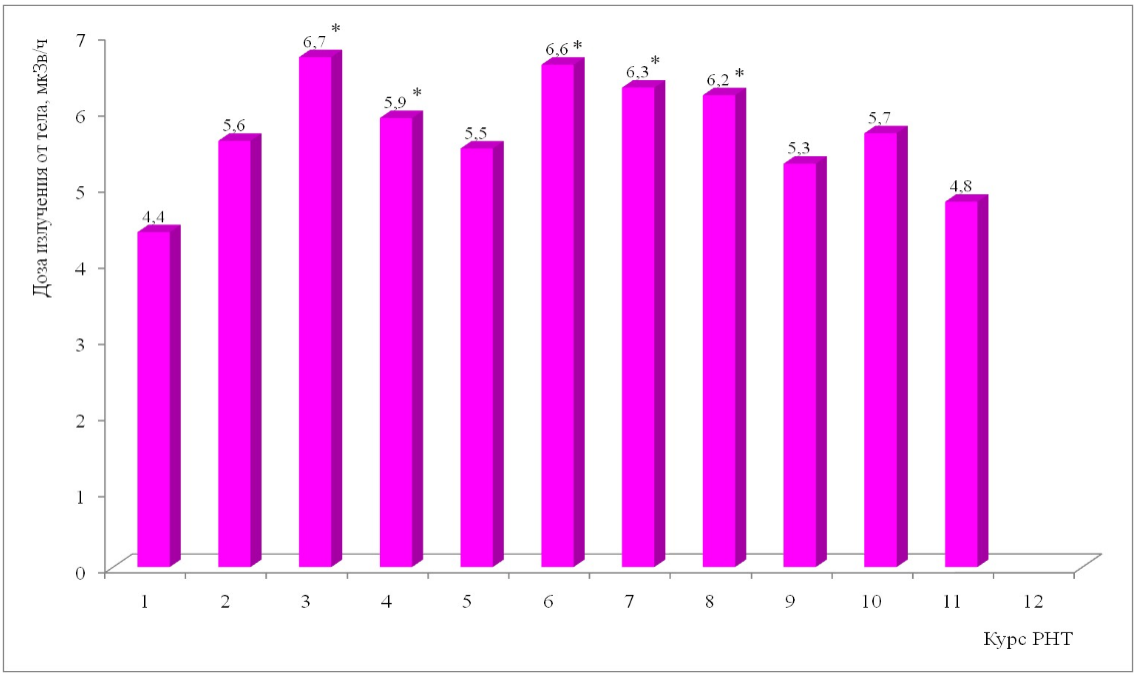

Рисунок 21 — Мощность дозы внешнего излучения от пациентов группы II после очередного курса РЛТ.

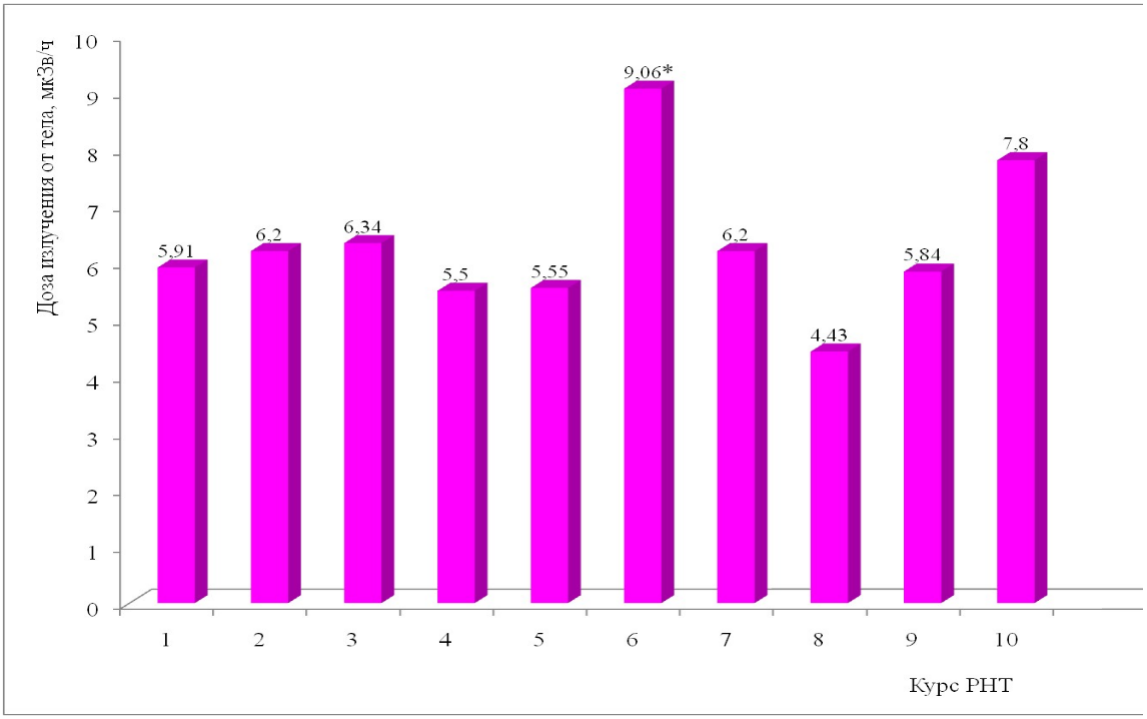

Рисунок 22 — Мощность дозы внешнего излучения от пациентов группы III после очередного курса РЛТ.

3.2.4. Критерии прогрессирования при терапии ^{177}Lu-PSMA

Оценка эффективности и мониторинг прогрессирования заболевания проводились по интегральной модели, включающей биохимические, визуализирующие и клинические критерии, что согласуется с рекомендациями PCWG3 и RECIP 1.0.

1. Биохимическое прогрессирование:

Повышение уровня ПСА ≥25% от надира и абсолютное увеличение ≥2 нг/мл.

Подтверждение на повторном анализе через ≥3 недели.

Повышение ПСА в первые 4–6 недель терапии ("flare") не расценивается как прогрессирование при отсутствии ухудшения клинического состояния и признаков структурного прогрессирования.

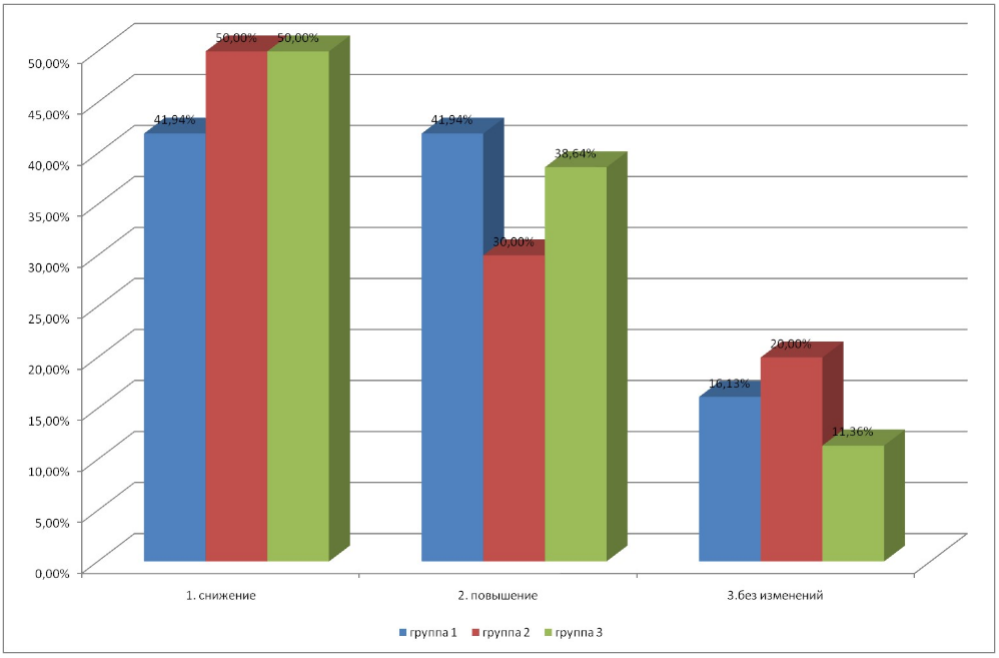

Рисунок 23 — Показатели биохимического ответа в исследуемых группах.

Результаты анализа (рис 23) показали, что статистически значимых различий между исследуемыми группами по частоте биохимического ответа не выявлено ($p>0,05$).

Структурное прогрессирование (по данным ПСМА-ПЭТ/КТ/КТ и МРТ):

- Появление ≥1 новых метастатических очагов.
- Увеличение размера существующих очагов ≥20%.
- Рост SUV в сочетании с увеличением размеров/числа очагов.
- Появление ПСМА-негативных очагов трактуется как биологическая рефрактерность.

Статистически значимых изменений уровня ПСА у пациентов группы III в течение периода наблюдения не выявлено (рис 24).

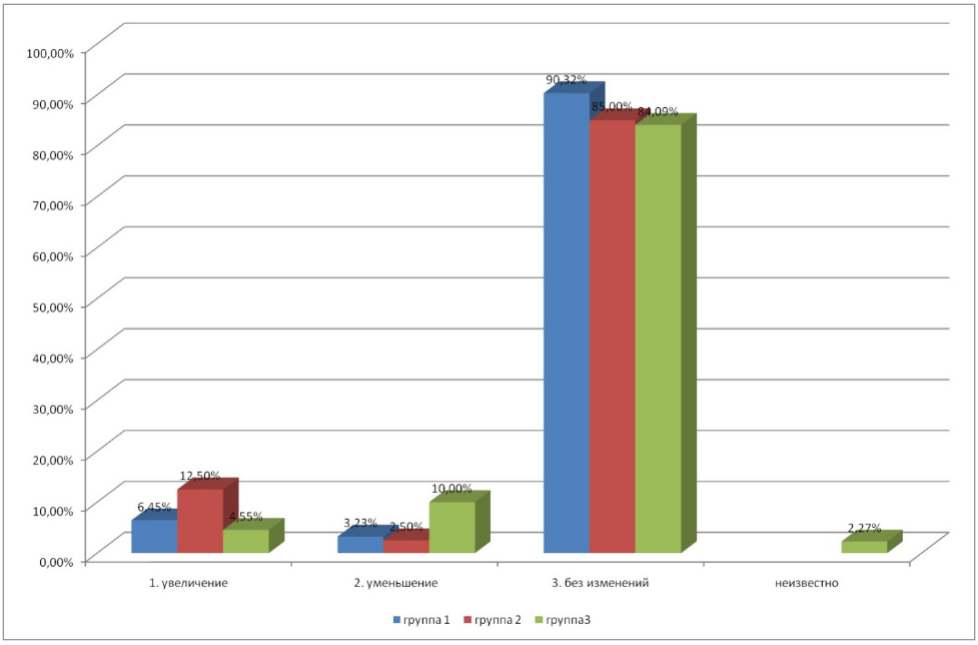

Рисунок 24 — Показатели структурного ответа в исследуемых группах.

Клиническое прогрессирование:

- Ухудшение общего состояния пациента (по шкале ECOG).
- Возобновление или усиление болевого синдрома.
- Появление симптомов интоксикации, кахексии, выраженное снижение массы тела.

В нашем исследовании клинического прогрессирования не зафиксировано ни в одной из групп сравнения.

Окончательное решение о наличии прогрессирования принималось на основании совокупной оценки всех трёх компонентов, при этом особое внимание уделялось клинико-инструментальной корреляции и исключению ложноположительных биохимических колебаний.

Таким образом, комплексная оценка биохимических, визуализирующих и клинических данных повышает обоснованность диагностики первичной неэффективности и вторичного ухудшения на фоне терапии. Выявленные признаки могут использоваться для своевременного обсуждения изменения лечебной тактики.

3.2.5. Анализ причин летальных исходов

Причины летальных исходов анализировались на основании выписных эпикризов, протоколов патологоанатомических исследований (при наличии), а также анамнестических данных. Основной причиной смерти в большинстве случаев являлось прогрессирование основного онкологического процесса. Так, в группе I смерть от основного заболевания зарегистрирована у 6,45% пациентов. В группе II преобладали летальные исходы, ассоциированные с соматической коморбидностью, преимущественно сердечно-сосудистыми осложнениями (7,5%).

В отдельных случаях (n=3) смерть наступала внезапно вне стационара. В подобных ситуациях классификация базировалась на совокупности анамнестических и косвенных клинических данных, включая ЭКГ, уровни кардиомаркеров и наличие сопутствующей патологии.

Таблица 8 — Структура выбытия и продолжения лечения в исследуемых группах

Показатели	**1 группа**		**2 группа**		**3 группа**	
Всего пациентов	31 чел	100%	40 чел	100%	44 чел	100%
Выбыли	24	77,42%	33	82,50%	28	63,63%
Продолжают лечение	7	22,58%	7	17,50%	16	36,37%
Умерли:	4	12,90%	3	7,50%	1	2,27%
от основного заболевания	2	6,45%	0	0,00%	1	2,27%

Продолжение таблицы 8.

- от сопутствующих заболеваний	2	6,45 %	3	7,50 %	0	0,00 %
Ремиссия	1	3,22 %	1	2,50 %	3	6,82 %

В группе III описательно отмечены минимальная смертность — 2,27% — и наибольшая доля пациентов, продолжавших терапию на момент завершения наблюдения, — 36,37% (таблица 8). Межгрупповые различия в динамике уровня ПСА, визуализируемых очагов и интенсивности болевого синдрома не достигли статистической значимости.

Таким образом, радиолигандная терапия ^{177}Lu-PSMA продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности. Во всех случаях летальные исходы не были связаны с осложнениями проведенной терапии.

3.2.6 Продолжительность лечения и структура выбывших

Продолжительность терапии варьировала в широком диапазоне: в группе I проведено до 15 курсов, во II — до 14, в III — до 10. Наибольшее число выбывших пациентов зафиксировано после 5–6 курсов в I и II группах, и после 3–4 курсов — в группе III. Причины прекращения терапии включали прогрессирование заболевания, развитие токсичности и другие клинические обстоятельства.

Частота стойкого клинического ответа была относительно низкой: 3,22% в группе I, 2,5% — в группе II и 6,82% — в группе III. Статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, ключевым фактором, ограничивающим длительность терапии, являлось развитие рефрактерности, тогда как случаи стойкого

клинического ответа и смертности от сопутствующих причин встречались значительно реже. Наибольшая продолжительность терапии была отмечена в группе I, что может быть обусловлено как терапевтическими режимами, так и индивидуальными клинико-биологическими характеристиками пациентов.

Продолжительность терапии существенно различалась между пациентами и определялась совокупностью факторов, включая динамику опухолевого процесса, переносимость лечения и возможность выполнения последующих введений. Наиболее частой причиной прекращения терапии являлось развитие признаков прогрессирования или утраты чувствительности к ^{177}Lu-PSMA.

Статистически значимых межгрупповых различий по частоте стойкого клинического ответа не выявлено ($p>0,05$). Различия в фактическом числе выполненных циклов следует интерпретировать с учётом наблюдательного характера исследования, поскольку продолжительность лечения зависела не только от выбранного режима, но и от клинического течения заболевания.

3.3. Разработка критериев ранней диагностики рефрактерности к лечению ^{177}Lu-PSMA и определение факторов риска ее развития.

Формирование рефрактерности к терапии ^{177}Lu-PSMA представляет клинически значимую проблему, поскольку дальнейшее введение РФП при утрате чувствительности опухоли может не обеспечивать ожидаемого противоопухолевого эффекта.

Определения:

«Первичную рефрактерность определяли как отсутствие клинически значимого противоопухолевого эффекта после начальных введений ^{177}Lu-PSMA при сохранённом накоплении РФП в опухолевых очагах. При оценке учитывали динамику уровня ПСА, клинических проявлений заболевания и результатов структурной и молекулярной визуализации. Отсутствие или выраженное снижение накопления РФП после первого введения регистрировали отдельно как признак недостаточной доставки радиолиганда к опухолевым очагам и не отождествляли с приобретённой

рефрактерностью.

Приобретённую рефрактерность определяли как прогрессирование заболевания после ранее зарегистрированного биохимического, клинического и/или визуализационного ответа на терапию ^{177}Lu-PSMA.

Для оценки применялись следующие стандартизированные критерии:

Биохимический ответ: снижение ПСА ≥50% — подтверждённый ответ; повышение ПСА >25% от надира — маркер прогрессирования.

Структурная оценка: по RECIP 1.0 — частичная регрессия, стабилизация, либо появление новых очагов.

Клинический компонент: динамика по шкале ECOG, изменение выраженности симптомов, восстановление физической активности.

Таблица 9 — Клинико-визуализационные признаки, оценивавшиеся в связи с развитием рефрактерности

Фактор	**Характер выявленной связи**
Низкий исходный уровень ПСА	Положительная
Ограниченное количество ПСМА-позитивных очагов	Положительная
Повторное снижение нормированной интенсивности накопления РФП <350 тыс. имп/ГБк при двух последовательных исследованиях	Положительная
Наличие ПСМА-отрицательных очагов при прогрессии	Положительная
Предлеченность ≥3 линиями терапии	Не выявлено
Абсолютные значения SUV по ПСМА-ПЭТ/КТ	Не выявлено

Анализ причин выбытия из терапии продемонстрировал, что основным фактором завершения лечения являлась рефрактерность к терапии ^{177}Lu-PSMA, проявлявшаяся в виде биохимического или структурного прогрессирования. Доля летальных исходов от основного заболевания составила 6,45% в группе I, а от сопутствующей патологии (например,

сердечно-сосудистых осложнений) — 7,5% в группе II (рис 26 и табл 8,10).

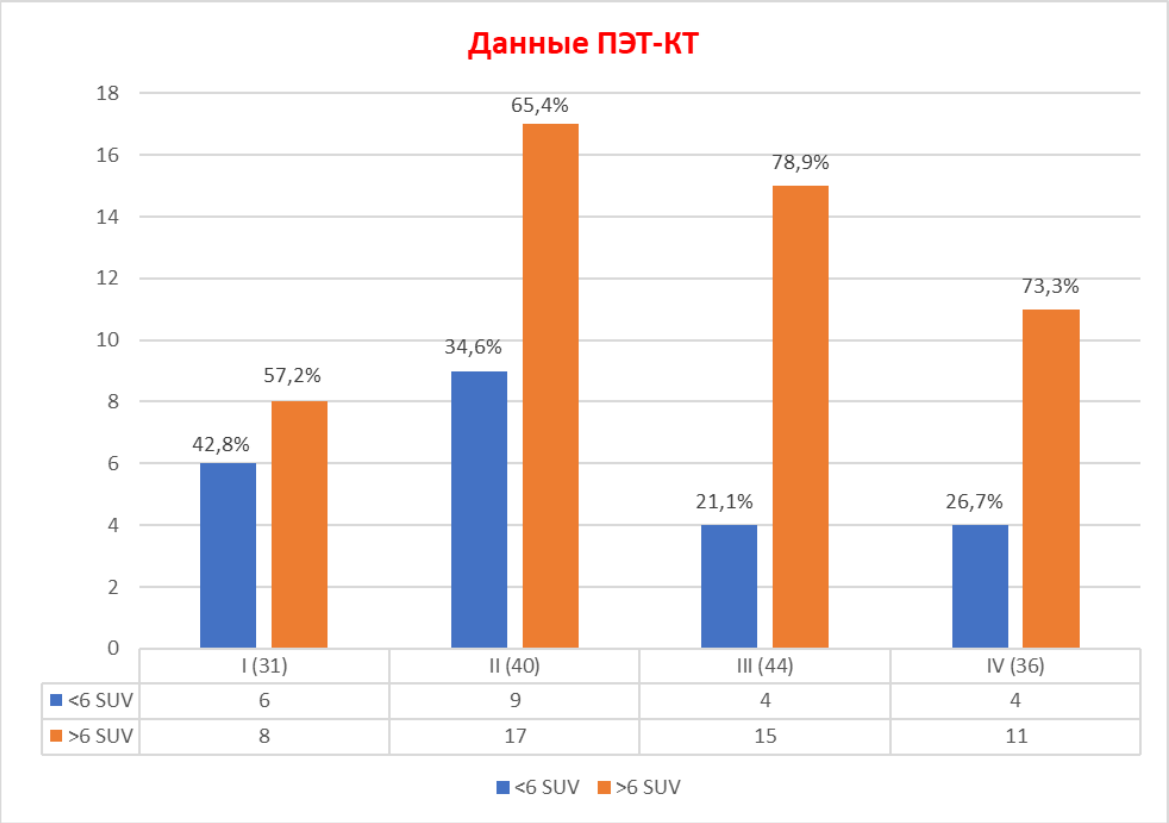

Рисунок 25. *Интенсивность захвата радиометки по данным ПЭТ/КТ*

В группе с более длительными межкурсовыми интервалами отмечалась численно меньшая частота прекращения терапии вследствие рефрактерности. Однако с учётом отсутствия рандомизации и различий продолжительности наблюдения данное наблюдение не позволяет установить связь между величиной межкурсового интервала и риском прекращения лечения.

Таблица 10 — Частота регистрации отдельных признаков рефрактерности в исследуемых группах

Тип рефрактерности	**Группа I (n=31)**	**Группа II (n=40)**	**Группа III (n=44)**
Биохимическая (ПСА)	10 (32,26%)	15 (37,50%)	10 (22,73%)
Структурное прогрессирование	14 (45,16%)	22 (55,00%)	14 (31,82%)

Продолжение таблицы 10.

Отсутствие признаков	10 (32,26%)	8 (20,00%)	21 (47,73%)

Биохимические и структурные признаки прогрессирования могли регистрироваться у одного пациента одновременно, поэтому представленные категории не являлись взаимоисключающими. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте ПСА-прогрессии не выявлено. При попарном сравнении групп II и III выявлено статистически значимое различие по частоте структурного прогрессирования ($p<0,05$).

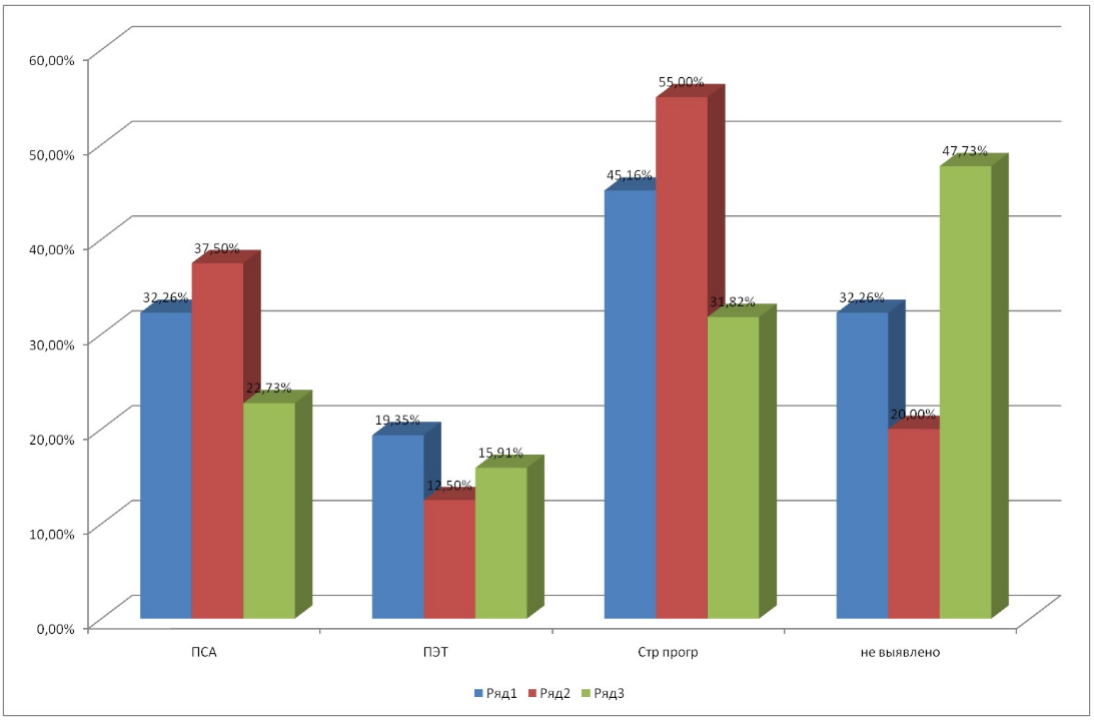

Рисунок 26. *Структура рефрактерности в группах сравнения*

Нами проанализированы данные посттерапевтической сцинтиграфии, которая проводилась после каждого терапевтического цикла. Мы получили ожидаемые результаты в виде постепенного снижения захвата радиометки после каждого курса, при этом мы выявили три сценария течения заболевания по данным ПТС (рис 27).

Пациенты, которые представлены в первом столбце, этой таблицы (рис 27), характеризуются положительным ответом на проводимую терапию, у них отмечалось постепенное снижение захвата радиометки в посттерапевтических очагах, одновременно с хорошим клиническим

эффектом и снижением уровня ПСА.

Группы	Продолжение терапии	Приобретенная рефрактерность	Прогрессирование с сохранением захвата Lu 177-ПСМА
1 Группа (3,7ГБк) n - 31	608 ±152 т.имп	291 ±72,75 т.имп	809 ±202,25 т.имп
	164 ±41 т.имп/ГБк	78 ±19,5 т.имп/ГБк	218 ±54,5 т.имп/ГБк
2 группа (5,5ГБк) n - 40	800 ±200 т.имп	480 ±120 т.имп	1001 ±250,25 т.имп
	145 ±36,25 т.имп/ГБк	87 ±21,75 т.имп/ГБк	182 ±45,5 т.имп/ГБк
3 группа (6ГБк) n - 36	722 ±180,5 т.имп	465 ±116,25 т.имп	1124 ±281 т.имп
	120 ±30 т.имп/ГБк	77 ±19,25 т.имп/ГБк	187 ±46,75 т.имп/ГБк
3 группа (9ГБк) n - 8	853 ±213,25 т.имп	490 ±122,5 т.имп	1249 ±312,25 т.имп
	94 ±23,5 т.имп/ГБк	54 ±13,5 т.имп/ГБк	138 ±34,5 т.имп/ГБк

Рисунок 27 — Количественная оценка захвата РФП в очагах по данным посттерапевтической сцинтиграфии.

Вторым сценарием была приобретенная рефрактерность, т.е. снижение захвата радиометки на фоне сохраняющейся клинической симптоматики и структурного прогрессирования либо появления очагов, не накапливающих радиоактивный лютеций. И третьим сценарием было появление новых очагов, с захватом терапевтического РФП, одновременно с маркерным прогрессированием, ухудшением клинического статуса больного.

Динамику захвата РФП в очагах необходимо интерпретировать совместно с уровнем ПСА, клиническим состоянием пациента и результатами структурной визуализации. Такой подход позволяет своевременно обсуждать изменение режима РЛТ или переход к альтернативным вариантам системного лечения.

Особого внимания заслуживает снижение нормированной интенсивности накопления РФП менее 350 тыс. имп/ГБк при двух последовательных измерениях. В исследованной выборке повторное снижение нормированного показателя менее 350 тыс. имп/ГБк было ассоциировано с неблагоприятной клинико-инструментальной динамикой и

рассматривалось как предварительный сигнал возможной утраты чувствительности к терапии.

Таким образом, предложенные критерии рефрактерности и выявленные факторы риска могут быть использованы для персонализированной адаптации протоколов терапии ^{177}Lu-PSMA. Выявление совокупности признаков неблагоприятного ответа должно служить основанием для комплексной междисциплинарной переоценки эффективности проводимой терапии и обсуждения возможных последующих лечебных опций.

Полученные результаты характеризуют эффективность и гематологическую переносимость ^{177}Lu-PSMA в исследованной когорте пациентов с мКРРПЖ и подтверждают целесообразность комплексной оценки ответа перед каждым последующим введением РФП. Полученные данные позволяют адаптировать режимы введения препарата под реальные условия клинической практики в России, а также обосновать персонализированный подход к выбору дозы и интервала терапии на основе функционального и соматического статуса пациента.

3.4 Адаптация методики радионуклидной терапии ^{177}Lu-PSMA у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы применительно к положениям российских клинических протоколов и рекомендаций.

Внедрение радионуклидной терапии ^{177}Lu-PSMA в клиническую практику Российской Федерации требует адаптации протоколов, основанных на международном опыте (VISION, TheraP, EAU, NCCN), к условиям национальной системы здравоохранения.

Ключевыми аспектами адаптации являются:

- соблюдение нормативов радиационной безопасности;
- организация логистики доставки и хранения РФП;
- доступность ПСМА-ПЭТ/КТ и своевременная интерпретация результатов;
- обеспечение преемственности между этапами диагностики и

лечения.

Также необходима унификация схем терапии с учётом индивидуальных особенностей пациента, включая клинико-функциональный статус, объём предшествующего лечения, динамику ответа и переносимость.

В большинстве клинических исследований ^{177}Lu-PSMA применяли с межкурсовыми интервалами около 6 недель, что связано с необходимостью учёта фармакокинетики радиофармпрепарата, восстановления показателей кроветворения и риска кумулятивной токсичности. Вместе с тем у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием длительный интервал между введениями теоретически может сопровождаться риском клинического или радиологического прогрессирования до проведения следующего терапевтического цикла. В связи с этим возможность индивидуального изменения межкурсового интервала представляет практический интерес, особенно у пациентов с симптомным течением заболевания и высоким риском раннего прогрессирования.

Физический период полураспада ^{177}Lu составляет около 6,7 суток, однако продолжительность радиационного воздействия на опухолевые и нормальные ткани определяется не только физическим распадом радионуклида, но и биологической кинетикой радиофармпрепарата, интенсивностью его накопления и выведения. В связи с этим физический период полураспада ^{177}Lu сам по себе не может рассматриваться как основание для определения оптимального межкурсового интервала. Решение о сроках последующего введения должно учитывать клиническую динамику заболевания, восстановление показателей кроветворения, функцию почек и переносимость предыдущего терапевтического цикла.

В настоящем исследовании были проанализированы режимы терапии ^{177}Lu-PSMA, различавшиеся величиной введённой активности и продолжительностью межкурсового интервала. У части пациентов применялись сокращённые интервалы между последовательными введениями РФП. В исследованной выборке применение сокращённых

межкурсовых интервалов у пациентов с удовлетворительным функциональным статусом и сохранными гематологическими показателями не сопровождалось статистически значимым увеличением частоты зарегистрированной тяжёлой гематологической токсичности. Вместе с тем ретроспективный нерандомизированный характер исследования и неоднородность применявшихся режимов не позволяют интерпретировать отсутствие статистически значимых различий как доказательство эквивалентной безопасности различных календарных схем.

Таким образом, в исследованной выборке применение сокращённых межкурсовых интервалов у пациентов с удовлетворительным функциональным статусом и сохранными гематологическими показателями не сопровождалось статистически значимым увеличением частоты зарегистрированной тяжёлой гематологической токсичности. Полученные результаты позволяют рассматривать индивидуальный выбор межкурсового интервала с учётом клинической динамики заболевания, состояния кроветворения, функции почек и переносимости предыдущих введений. Вместе с тем результаты настоящего исследования не позволяют утверждать преимущество, эквивалентность или не меньшую безопасность сокращённых интервалов по сравнению со стандартным режимом и требуют подтверждения в проспективных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак предстательной железы сохраняет высокую медико-социальную значимость. По данным GLOBOCAN 2022, в мире было зарегистрировано около 1,47 млн новых случаев заболевания и приблизительно 397 тыс. летальных исходов; рак предстательной железы занимал второе место по частоте среди злокачественных опухолей у мужчин [1]. В Российской Федерации в 2024 г. выявлено 66 614 новых случаев, что подтверждает сохраняющийся рост абсолютного числа пациентов, нуждающихся в последовательном противоопухолевом лечении [2]. Наиболее сложной клинической фазой заболевания является метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ), при котором прогрессирование происходит на фоне продолжающейся андроген-депривационной терапии и кастрационного уровня тестостерона [4–7].

Кастрационная резистентность не представляет собой единый биологический фенотип. Она формируется в результате амплификации и мутаций андрогенового рецептора, появления его конститутивно активных сплайс-вариантов, внутриопухолевого синтеза андрогенов, активации альтернативных сигнальных путей, клональной селекции и линейной пластичности [8–14]. Дополнительное значение имеют гетерогенность экспрессии PSMA, дефекты репарации ДНК и нейроэндокринная трансформация, при которой возможно подавление PSMA и расхождение между динамикой ПСА и фактическим прогрессированием опухоли [15, 16]. Поэтому одинаковый клинический диагноз объединяет пациентов с различной чувствительностью к системной терапии, неодинаковым прогнозом и разной вероятностью ответа на PSMA-направленное воздействие.

Современная терапия мКРРПЖ включает таксаны, ингибиторы сигнального пути андрогенового рецептора, препараты для молекулярно отобранных групп, костно-направленное лечение и радионуклидные методы [26–38, 49, 50]. Доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон и энзалутамид улучшили выживаемость, однако последовательное применение системных линий сопровождается перекрёстной резистентностью, накоплением токсичности и постепенным уменьшением функциональных и костномозговых резервов [26–35]. Остеотропные радионуклиды и дистанционная лучевая терапия сохраняют значение для контроля костной боли, но не обеспечивают направленного воздействия на весь объём мягкотканного и висцерального поражения [39–48]. Это определило потребность в системном тераностическом методе, способном сочетать молекулярный отбор и доставку терапевтического радионуклида к опухолевой ткани.

PSMA является обоснованной мишенью благодаря высокой экспрессии в большинстве аденокарцином предстательной железы, интернализации лиганд-рецепторного комплекса и возможности использовать химически близкие соединения для диагностики и лечения [54–59]. Вместе с тем экспрессия PSMA неоднородна между пациентами и отдельными очагами, может изменяться под влиянием лечения и снижаться при дедифференцировке [15, 16, 68, 69]. Следовательно, формальная PSMA-позитивность не должна рассматриваться как абсолютная гарантия ответа, а молекулярная визуализация является не только способом подтверждения мишени, но и инструментом выявления её гетерогенности [70–81].

Клиническая эффективность ^{177}Lu-PSMA-617 подтверждена рандомизированными исследованиями. В VISION добавление радиолигандной терапии к разрешённой стандартной помощи увеличило медиану общей выживаемости с 11,3 до 15,3 месяца и медиану

выживаемости без радиологического прогрессирования с 3,4 до 8,7 месяца [51]. В TheraP ^{177}Lu-PSMA-617 обеспечил более высокую частоту снижения ПСА и меньшую частоту нежелательных явлений III–IV степени по сравнению с кабазитакселом, хотя при длительном наблюдении статистически значимого преимущества общей выживаемости не получено [52, 95]. PSMAfore показало преимущество по выживаемости без радиологического прогрессирования при более раннем применении препарата после прогрессирования на одном ARPI; финальный анализ необходимо интерпретировать с учётом высокой частоты перехода пациентов контрольной группы на ^{177}Lu-PSMA-617 [53, 96]. Данные по боли и качеству жизни подтверждают, что клиническая ценность метода не ограничивается биохимическим ответом [94]. Расширение показаний FDA в 2025 г. отразило перемещение метода в более раннюю линию для пациентов, у которых допустимо отсрочить таксановую химиотерапию [97, 98].

При доказанной противоопухолевой активности метода оптимальный режим его проведения окончательно не установлен. Наиболее надёжная клиническая опора имеется для 7,4 ГБк каждые 6 недель, до шести введений [51, 60, 98]. Одновременно опубликованы данные о четырёхнедельных схемах, фракционированном введении, лечении с терапевтическими перерывами и расширенных курсах у сохраняющих ответ пациентов [103–111]. Эти работы показывают осуществимость индивидуализированных подходов, но не позволяют автоматически признать различные режимы эквивалентными. В большинстве серий одновременно различались разовая активность, межцикловый интервал, кумулятивная активность, число циклов и состав пациентов. Поэтому отсутствие статистически значимого различия в наблюдательной когорте не является доказательством равной эффективности режимов.

Дозиметрические исследования дополнительно подтверждают ограниченность универсальной схемы. При одинаковой введённой

активности поглощённые дозы в опухолевых очагах, почках, слюнных железах и костном мозге существенно различаются [63–66]. Более того, отношение опухолевой дозы к дозе почек способно уменьшаться при последующих циклах, вследствие чего переносимость и биологическая эффективность первого введения не гарантируют сохранения того же соотношения на протяжении всего курса [67]. Это обосновывает необходимость повторной оценки пользы и риска перед каждым циклом, особенно у пациентов с массивным костным поражением, исходной анемией, нарушением функции почек или выраженной предлеченностью.

Другой нерешённой задачей является раннее распознавание утраты чувствительности к ^{177}Lu-PSMA. ПСА, клиническое состояние, анатомическая визуализация, PSMA-ПЭТ/КТ и посттерапевтическая SPECT/КТ характеризуют разные стороны ответа и могут изменяться несинхронно. Критерии PCWG3 и RECIST 1.1 стандартизируют биохимическую и структурную оценку, а RECIP 1.0 и PSMA PET Progression Criteria развивают молекулярную оценку ответа [4, 82–84, 113]. Количественные параметры ранней посттерапевтической SPECT/КТ ассоциировались с последующей выживаемостью без прогрессирования, однако полученные пороги зависели от оборудования, реконструкции, времени сканирования и способа сегментации [114–116]. Описанный отсроченный ответ после повторных введений также ограничивает надёжность решения, основанного на одном раннем измерении [117].

Сочетание доказанной эффективности радиолигандной терапии с неопределённостью оптимальной активности, интервала и критериев ранней рефрактерности определило цель настоящего исследования. Работа была направлена на оценку клинической эффективности и безопасности различных применявшихся режимов ^{177}Lu-PSMA у больных мКРРПЖ, а также на выявление клинических и сцинтиграфических признаков возможной утраты чувствительности к лечению в условиях отечественной практики.

Исследование выполнено как одноцентровое ретроспективное наблюдательное на клиническом материале ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Исходная когорта включала 151 пациента с морфологически верифицированным мКРРПЖ, проходившего лечение в 2021–2022 гг. после прогрессирования на фоне не менее двух линий противоопухолевой терапии. Средняя продолжительность наблюдения составила 12 ± 2,4 месяца при диапазоне от 2 до 22 месяцев. Критерии включения предусматривали подтверждённую кастрационную резистентность, биохимическое и/или структурное прогрессирование, гемоглобин не менее 90 г/л, тромбоциты не менее 100 × 10/л и функциональный статус ECOG 0–2.

После первого введения ^{177}Lu-PSMA у 36 пациентов по данным посттерапевтической сцинтиграфии не было зарегистрировано ожидаемого накопления радиометки в опухолевых очагах. В рамках применявшегося протокола это расценивали как первичное отсутствие доставки препарата к мишени и основание для прекращения последующих введений. Сравнительный анализ режимов выполнен у 115 пациентов. Группа I включала 31 пациента, получавшего 3–4 ГБк с интервалом 2 или 4 недели; группа II — 40 пациентов, получавших 5,5 ГБк с интервалом 2 или 4 недели; группа III — 44 пациента, получавших 6 ГБк и более с интервалом от 1 до 2 месяцев. Группы отражали фактически применявшиеся варианты лечения, а не заранее рандомизированные вмешательства.

Эффективность оценивали по клинической динамике, изменению ПСА, структурной визуализации и данным посттерапевтической сцинтиграфии. Снижение ПСА не менее чем на 50% трактовали как биохимический ответ в соответствии с PCWG3 [4]. Структурную динамику определяли по КТ и МРТ с учётом RECIST 1.1 [113]. Промежуточную оценку выполняли через 12 недель, что обычно соответствовало двум-трём введениям, а итоговую клиническую оценку — на 9-м месяце. Безопасность характеризовали по

динамике гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов с градацией нежелательных явлений по CTCAE 5.0. Число импульсов в патологических очагах нормировали на введённую активность и выражали в тыс. имп/ГБк; этот показатель рассматривался как полуколичественный сцинтиграфический индекс и не приравнивался к поглощённой дозе.

До начала радиолигандной терапии когорта характеризовалась значительной предлеченностью и высокой симптомной нагрузкой. Болевой синдром имелся у 70% пациентов, утомляемость — у 60%, дизурические расстройства — у 40%, лимфатические отёки — у 15%. После двух-трёх введений уменьшение боли зарегистрировано у 13 из 31 пациента группы I (41,94%), у 14 из 40 пациентов группы II (35,00%) и у 14 из 44 пациентов группы III (31,82%). Статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Клинически важно, что уменьшение боли чаще развивалось после второго-третьего цикла, поэтому отсутствие быстрого анальгетического эффекта после первого введения не следует автоматически считать доказательством рефрактерности при стабильном состоянии пациента. Это наблюдение согласуется с данными VISION и TheraP о влиянии ^{177}Lu-PSMA на боль и качество жизни [52, 94].

При сравнении трёх режимов статистически значимой зависимости частоты биохимического и структурного ответа от величины разовой активности и применённого межциклового интервала не установлено. Результат показывает, что клиническая активность метода наблюдалась при разных фактически использованных схемах, но не доказывает их эквивалентность и не опровергает стандартный режим VISION. Нерандомизированное формирование групп, различия в числе фактически полученных циклов и уменьшение числа наблюдений на поздних этапах могли сглаживать истинные межгрупповые различия. Поэтому вывод должен формулироваться как отсутствие выявленного преимущества одного режима в данной выборке, а не как доказанное равенство схем.

Гематологические нежелательные явления зарегистрированы у 41,94% пациентов группы I, 52,50% группы II и 50,00% группы III; статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Тяжёлые цитопении наблюдались в единичных случаях, а основной причиной прекращения лечения было биохимическое или структурное прогрессирование, а не токсичность. Полученный профиль согласуется с международными данными, согласно которым основными клинически значимыми рисками являются анемия, тромбоцитопения и лейкопения, особенно при диффузном костном поражении и ограниченном костномозговом резерве [51, 52, 60, 64, 102, 107]. Вместе с тем сопоставимость общей частоты нежелательных явлений не исключает различий в их длительности, кумулятивном характере и влиянии на возможность последующего лечения.

Анализ межцикловых интервалов показал, что применение сокращённого графика у отобранных пациентов с удовлетворительным функциональным статусом и сохранными гематологическими показателями не сопровождалось выявленным увеличением зарегистрированной тяжёлой токсичности. Одновременно статистически значимого преимущества сокращённых интервалов по биохимическому, структурному или клиническому ответу не установлено. Следовательно, результаты поддерживают возможность индивидуального, а не универсального сокращения интервала. Перед каждым последующим введением необходимы повторная оценка ECOG, симптомов, показателей крови, функции почек и признаков прогрессирования.

На 9-м месяце лечение продолжали 7 пациентов группы I, 7 пациентов группы II и 16 пациентов группы III. Стойкий клинический ответ отмечен соответственно у 3,22%, 2,50% и 6,82% пациентов; межгрупповых различий не выявлено. За период наблюдения зарегистрировано четыре летальных исхода в группе I, три — в группе II и один — в группе III. Ни один летальный исход не был расценён как непосредственное осложнение

^{177}Lu-PSMA. Описательно меньшая смертность и большая доля продолжавших лечение пациентов группы III не могут рассматриваться как доказательство преимущества режима вследствие различий продолжительности наблюдения, отбора и отсутствия рандомизации.

Отдельное направление исследования составила последовательная посттерапевтическая сцинтиграфия. Её преимущество заключается в отражении фактического распределения уже введённого терапевтического препарата. Одновременно уменьшение накопления может означать как сокращение жизнеспособной PSMA-положительной опухолевой массы, так и утрату мишени при прогрессировании. Поэтому изолированное снижение сцинтиграфического сигнала не является достаточным признаком ответа. Его необходимо интерпретировать совместно с динамикой ПСА, клиническими симптомами, показателями крови, КТ/МРТ и, при доступности, PSMA-ПЭТ/КТ [82–84, 112–116].

В исследуемой выборке снижение нормированной интенсивности накопления РФП менее 350 тыс. имп/ГБк при двух последовательных исследованиях было связано с неблагоприятной клинико-инструментальной динамикой и рассматривалось как предварительный признак возможной приобретённой рефрактерности. Принципиально важно, что данный порог не является универсальным биологическим значением и не может автоматически переноситься на другое оборудование или протокол. Он зависит от чувствительности детектора, реконструкции, коррекции ослабления и рассеяния, времени сканирования, геометрии области интереса и способа нормирования. Поэтому его клиническая функция состоит в формировании сигнала для углублённой переоценки, а не в самостоятельном решении о прекращении лечения.

Полученные данные позволяют разграничить несколько клинических ситуаций. Первичное отсутствие ответа предполагает отсутствие ожидаемого эффекта с начала терапии при проверке адекватности доставки препарата.

Приобретённая рефрактерность означает прогрессирование после ранее достигнутого ответа. Появление PSMA-негативных очагов может отражать клональный отбор или дедифференцировку. Прекращение терапии вследствие токсичности характеризует ограничение переносимости, но не опухолевую рефрактерность. Раздельная регистрация этих состояний предотвращает смешение биологических и организационно-клинических причин прекращения лечения.

Сопоставление результатов с опубликованными данными показывает, что настоящая работа занимает промежуточное положение между международными исследованиями фиксированного режима и отечественными сериями реальной практики. Она дополняет российские публикации по организации, фармакокинетике, безопасности и дозиметрии ^{177}Lu-PSMA [119–122], а также исследования индивидуализации продолжительности курса [110]. Отличительными элементами стали сравнительная оценка фактически применявшихся режимов активности и интервалов и анализ нормированного сцинтиграфического индекса в последовательных исследованиях.

К сильным сторонам работы относятся относительно крупная для отечественной одноцентровой серии исходная когорта, единая клиническая база, последовательный лабораторный контроль, сочетание биохимической, структурной, клинической и посттерапевтической визуализационной оценки. При этом ретроспективный дизайн, отсутствие рандомизации и заранее заданной границы эквивалентности, вероятное смешение по показаниям, различное максимальное число циклов, уменьшение числа наблюдений на поздних сроках и продолжительность наблюдения 12 ± 2,4 месяца ограничивают причинную интерпретацию. Полуколичественный сцинтиграфический индекс и предложенный порог не прошли внешней валидации, поэтому должны рассматриваться как гипотезообразующие результаты.

Практическая реализация результатов предполагает этапный алгоритм. До начала лечения необходимо подтвердить достаточную PSMA-экспрессию в большинстве клинически значимых очагов, оценить возможное наличие PSMA-негативного компонента, функциональный статус, костномозговой резерв, функцию почек, распространённость заболевания и объём предшествующей терапии [60, 70, 75–79, 99]. Перед каждым последующим циклом следует повторно оценивать симптомы, ECOG, ПСА, общий анализ крови и функцию почек. Посттерапевтические изображения необходимо сопоставлять с предыдущими исследованиями и структурной визуализацией. При расхождении данных или снижении нормированного индекса менее 350 тыс. имп/ГБк в двух последовательных исследованиях требуется междисциплинарная переоценка, а не автоматическое продолжение либо прекращение курса.

Перспективами дальнейшей работы являются проспективное сравнение режимов с раздельной оценкой разовой активности и календарного интервала, стандартизация количественной SPECT/КТ, расчёт поглощённых доз, внешняя валидация сцинтиграфического порога и разработка многофакторной модели раннего неответа. Такая модель должна объединять клинические параметры, динамику ПСА, гемоглобина, ЛДГ и щелочной фосфатазы, анатомическую визуализацию, характеристики PSMA-экспрессии и количественные данные посттерапевтической SPECT/КТ. Её ценность должна оцениваться не только по прогностической точности, но и по способности улучшить клиническое решение и уменьшить число потенциально неэффективных введений.

Таким образом, проведённое исследование подтвердило клиническую активность и приемлемую гематологическую переносимость радиолигандной терапии ^{177}Lu-PSMA у предлеченных больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. В исследованной нерандомизированной когорте не выявлена статистически значимая

зависимость непосредственного биохимического и структурного ответа, уменьшения болевого синдрома и развития тяжёлой гематологической токсичности от применявшихся значений разовой активности и межкурсового интервала. Полученный результат поддерживает необходимость индивидуального выбора режима, но не доказывает эквивалентность или преимущество отдельных схем.

Сокращённые интервалы у отобранных пациентов с удовлетворительным функциональным статусом и сохранными показателями кроветворения не сопровождались увеличением зарегистрированной тяжёлой гематологической токсичности, что позволяет рассматривать их индивидуальное применение при тщательном мониторинге. Вместе с тем полученные данные не являются основанием для универсального сокращения интервалов или отказа от стандартного режима.

Последовательная посттерапевтическая сцинтиграфия дополняет клиническую, лабораторную и структурную оценку ответа. Повторное снижение нормированной интенсивности накопления радиофармпрепарата менее 350 тыс. имп/ГБк может рассматриваться как предварительный центр- и протокол-зависимый сигнал возможной утраты чувствительности опухоли и требует комплексной междисциплинарной переоценки. Для использования данного показателя в качестве диагностического критерия необходимы стандартизация методики, расчёт диагностических характеристик, внутренняя и внешняя валидация.

Полученные результаты подтверждают целесообразность количественного мониторинга внутритерапевтической динамики и формируют основу для дальнейшего совершенствования алгоритмов ведения пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и адаптирован к условиям отечественной клинической практики этапный алгоритм проведения радиолигандной терапии ^{177}Lu-PSMA, включающий отбор пациентов на основании клинико-функционального статуса, PSMA-экспрессии, распространённости опухолевого процесса, показателей кроветворения и функции почек, а также комплексную повторную оценку эффективности и переносимости перед каждым последующим введением радиофармпрепарата.

2. В сравнительном анализе 115 пациентов статистически значимая зависимость частоты биохимического и структурного ответа, уменьшения болевого синдрома и развития тяжёлой гематологической токсичности от применявшихся значений разовой активности ^{177}Lu-PSMA и межкурсового интервала не установлена. Полученные результаты не позволяют утверждать преимущество, эквивалентность или не меньшую эффективность исследованных режимов и обосновывают индивидуальный выбор схемы лечения. Выявлена тенденция к снижению накопления РФП в очагах при высоких дозах, что свидетельствует о потенциальной избыточности применения максимальных активностей на начальных этапах лечения.

3. В исследованной отобранной когорте применение сокращённых межкурсовых интервалов у пациентов с удовлетворительным функциональным статусом и сохранными показателями кроветворения не сопровождалось статистически значимым увеличением зарегистрированной тяжёлой гематологической токсичности. Сокращение интервала может рассматриваться индивидуально при условии клинического и лабораторного контроля, но не может быть рекомендовано как универсальная альтернатива стандартному режиму.

4. Отсутствие накопления радиофармпрепарата после первого введения зарегистрировано у 36 из 151 пациента и должно рассматриваться отдельно от приобретённой рефрактерности, развившейся после ранее

достигнутого ответа. Комплексная оценка динамики ПСА, симптомов, структурной визуализации и последовательной посттерапевтической сцинтиграфии позволяет выявлять признаки возможной утраты чувствительности к терапии. Повторное снижение нормированной интенсивности накопления радиофармпрепарата менее 350 тыс. имп/ГБк при двух последовательных исследованиях может использоваться как предварительный центр-специфичный сигнал для углублённой переоценки лечения, но не как самостоятельный диагностический критерий или основание для изменения лечебной тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед назначением терапии ^{177}Lu-PSMA необходимо подтверждать достаточную экспрессию PSMA в клинически значимых опухолевых очагах, оценивать функциональный статус пациента, распространённость заболевания, показатели кроветворения, функцию почек и объём предшествующего лечения.

2. Выбор разовой активности и межкурсового интервала следует осуществлять индивидуально с учётом клинического состояния, исходного костномозгового резерва, динамики заболевания и переносимости предыдущих введений. Результаты настоящего исследования не являются основанием для утверждения преимущества или эквивалентности отдельных режимов.

3. Перед каждым последующим введением рекомендуется оценивать динамику болевого синдрома, функционального статуса, ПСА, общего анализа крови, функции почек и результатов структурной визуализации.

4. Последовательную посттерапевтическую сцинтиграфию следует использовать как дополнительный метод мониторинга фактической доставки радиофармпрепарата и динамики PSMA-положительных очагов.

5. При повторном снижении нормированной интенсивности накопления радиофармпрепарата менее 350 тыс. имп/ГБк, расхождении биохимических, клинических и визуализационных данных либо появлении новых очагов рекомендуется проводить междисциплинарную переоценку эффективности лечения. Данный показатель не следует использовать как самостоятельное основание для прекращения терапии или перехода на другой радионуклидный препарат.

Приложение 1: Комплексная шкала оценки боли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–263. DOI: 10.3322/caac.21834.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Золотарев Н.Ю., Грецова О.П. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025.

3. Litwin M.S., Tan H.J. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. JAMA. 2017;317(24):2532–2542. DOI: 10.1001/jama.2017.7248. PMID: 28655021.

4. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M., et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol. 2016;34(12):1402–1418. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702.

5. Scher H.I., Halabi S., Tannock I., et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008;26(7):1148–1159. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487.

6. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1180–1192. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x. PMID: 21995694.

7. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2017;71(4):630–642. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. PMID: 27591931.

8. Watson P.A., Arora V.K., Sawyers C.L. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors. Nat Rev Cancer. 2015;15(12):701–711. DOI: 10.1038/nrc4016.

9. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone. N Engl J Med. 2014;371:1028–1038. DOI: 10.1056/NEJMoa1315815.

10. Beltran H., Prandi D., Mosquera J.M., et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant prostate cancer. Nat Med. 2016;22:298–305. DOI:

10.1038/nm.4045.

11. Feldman B.J., Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer. 2001;1(1):34–45. DOI: 10.1038/35106009.

12. Taplin M.E., Balk S.P. Androgen receptor: a key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. J Cell Biochem. 2004;91(3):483–490.

13. Locke J.A., Guns E.S., Lubik A.A., et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. Cancer Res. 2008;68(15):6407–6415. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5997.

14. Nelson P.S., Clegg N., Arnold H., et al. The program of androgen-responsive genes in neoplastic prostate epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(18):11890–11895. DOI: 10.1073/pnas.182376299. PMID: 12185249.

15. Paschalis A., Sheehan B., Riisnaes R., et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and DNA repair defects in prostate cancer. Eur Urol. 2019;76(4):469–478. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.030. PMID: 31345636.

16. Bakht M.K., Derecichei I., Li Y., et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression. Endocr Relat Cancer. 2019;26(2):131–146. DOI: 10.1530/ERC-18-0226. PMID: 30400059.

17. Parker C., Coleman R., Sartor O., et al. Bone metastases in prostate cancer. Eur Urol. 2020;77(3):355–368.

18. Halabi S., Lin C.Y., Small E.J., et al. Prognostic model for predicting survival in metastatic CRPC. J Clin Oncol. 2014;32(7):671–677.

19. Keller E.T., Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. J Cell Biochem. 2004;91(4):718–729. DOI: 10.1002/jcb.10662.

20. Pond G.R., Sonpavde G., de Wit R., et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2014;65(1):3–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.024. PMID: 24120464.

21. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med. 2004;350(16):1655–1664. DOI: 10.1056/NEJMra030831.

22. Logothetis C.J., Lin S.H. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. Nat Rev Cancer. 2005;5(1):21–28. DOI: 10.1038/nrc1520.

23. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M., et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol. 2008;63(4):387–395. DOI:

10.1016/j.crad.2007.05.022.

24. Lecouvet F.E., Talbot J.N., Messiou C., et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with magnetic resonance imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the EORTC Imaging Group. Eur J Cancer. 2014;50(15):2519–2531. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.002. PMID: 25139492.

25. Herrmann K., Gafita A., de Bono J.S., et al. Multivariable models of outcomes with [177Lu]Lu-PSMA-617: analysis of the phase 3 VISION trial. EClinicalMedicine. 2024;77:102862. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102862. PMID: 39430616.

26. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1502–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.

27. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., et al. Cabazitaxel versus mitoxantrone in metastatic CRPC. Lancet. 2010;376:1147–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.

28. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N., et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer (CARD). N Engl J Med. 2019;381:2506–2518. DOI: 10.1056/NEJMoa1911206. PMID: 31566937.

29. Darshan M.S., Loftus M.S., Thadani-Mulero M., et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. Cancer Res. 2011;71(18):6019–6029. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1417.

30. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H.A., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1513–1520. DOI: 10.1056/NEJMoa041318.

31. Eisenberger M., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S., et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel and the currently approved dose in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer—PROSELICA. J Clin Oncol. 2017;35(28):3198–3206. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1070.

32. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364:1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.

33. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013;368:138–148. DOI:

10.1056/NEJMoa1209096.

34. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367:1187–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.

35. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371:424–433. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.

36. Tran C., Ouk S., Clegg N.J., et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science. 2009;324(5928):787–790. DOI: 10.1126/science.1168175.

37. Crawford E.D., Heidenreich A., Lawrentschuk N., et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. BJU Int. 2019;123(1):24–34.

38. Garje R., Riaz I.B., Ahmed Naqvi S.A., et al. Systemic therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2025;43(20):2311–2334. DOI: 10.1200/JCO-25-00007. PMID: 40315400.

39. Меньшикова Е.С., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Ваганов Н.В. Оценка эффективности стронция-89 хлорида в сочетании с дистанционной лучевой терапией костных метастазов рака предстательной и молочной желез. Сибирский онкологический журнал. 2008;(3):34–37.

40. Крылов В.В. и соавт. Радионуклидная терапия 153Sm-оксабифором у больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Онкоурология. 2007;1:53–58.

41. Nilsson S., Franzén L., Parker C., et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. Lancet Oncol. 2007;8(7):587–594. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X. PMID: 17544845.

42. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.

43. Sartor O., Coleman R., Nilsson S., et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):738–746. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. PMID: 24836273.

44. Smith M., Parker C., Saad F., et al. Addition of radium-223 to abiraterone

acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(3):408–419. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X. PMID: 30738780.

45. Lutz S., Berk L., Chang E., et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79(4):965–976. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.

46. Chow E., Harris K., Fan G., Tsao M., Sze W.M. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25(11):1423–1436. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.5281.

47. Nilsson S., Larsen R.H., Fosså S.D., et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res. 2005;11(12):4451–4459. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244.

48. Sartor O., Reid R.H., Bushnell D.L., et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. Urology. 2004;63(5):940–945.

49. Sartor O., de Bono J.S. Metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378:645–657.

50. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):242–269. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10.

51. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., et al. Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2021;385(12):1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.

52. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10276):797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.

53. Morris M.J., Castellano D., Herrmann K., et al. Lu177-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naive patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2024;404(10459):1227–1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01653-2.

54. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin Cancer Res. 1997;3(1):81–85. PMID: 9815541.

55. Rajasekaran S.A., Anilkumar G., Christiansen J.J. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? Am J Physiol Cell Physiol. 2005;288(5):C975–C981. DOI: 10.1152/ajpcell.00506.2004.

56. Israeli R.S., Powell C.T., Corr J.G., Fair W.R., Heston W.D.W. Expression of the prostate-specific membrane antigen. Cancer Res. 1994;54(7):1807–1811. PMID: 7511053.

57. Wright G.L. Jr., Grob B.M., Haley C., et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. Urology. 1996;48(2):326–334.

58. Chang S.S. Overview of prostate-specific membrane antigen. Rev Urol. 2004;6(Suppl 10):S13–S18. PMCID: PMC1472940.

59. Eder M., Eisenhut M., Babich J., Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(6):819–823. DOI: 10.1007/s00259-013-2374-2. PMID: 23463331.

60. Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M., et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labelled PSMA-targeted radioligand therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50(9):2830–2845. DOI: 10.1007/s00259-023-06255-8.

61. Kratochwil C., Haberkorn U., Giesel F.L. Radionuclide therapy of metastatic prostate cancer. Semin Nucl Med. 2019;49:313–325.

62. Dash A., Pillai M.R.A., Knapp F.F. Jr. Production of 177Lu for targeted radionuclide therapy: available options. Nucl Med Mol Imaging. 2015;49(2):85–107. DOI: 10.1007/s13139-014-0315-z. PMID: 26085854.

63. Violet J., Jackson P., Ferdinandus J., et al. Dosimetry of ^{177}Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. J Nucl Med. 2019;60(4):517–523. DOI: 10.2967/jnumed.118.219352. PMID: 30291192.

64. Herrmann K., Rahbar K., Eiber M., et al. Renal and multiorgan safety of Lu177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the VISION dosimetry substudy. J Nucl Med. 2024;65(1):71–78. DOI: 10.2967/jnumed.123.265448.

65. Kabasakal L., Abuqbeitah M., Aygün A., et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of 177Lu-PSMA-617 PSMA inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(13):1976–1983. DOI: 10.1007/s00259-015-3125-3.

66. Delker A., Fendler W.P., Kratochwil C., et al. Dosimetry for

177Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(1):42–51. DOI: 10.1007/s00259-015-3174-7. PMID: 26318602.

67. Fitzpatrick K.J., Mikell J.K., Roseland M.E., et al. 177Lu-PSMA-617 SPECT/CT dosimetry and radiobiological models demonstrate decreasing tumor-to-kidney dose ratio with successive cycles. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2025;123(4):937–946. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2025.06.3869. PMID: 40582602.

68. Current K., Meyer C., Magyar C.E., et al. Investigating PSMA-targeted radioligand therapy efficacy as a function of cellular PSMA levels and intratumoral PSMA heterogeneity. Clinical Cancer Research. 2020;26(12):2946–2955. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1485. PMID: 31932492.

69. Cao J., Zhu H., Guo H., et al. ^{177}Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: limitations and improvements. Annals of Nuclear Medicine. 2021;35(8):861–870. DOI: 10.1007/s12149-021-01649-w. PMID: 34176105.

70. Hope T.A., Abbott A., Colucci K., et al. SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of Lu177-PSMA-617 radionuclide therapy. J Nucl Med. 2023;64(9):1417–1423. DOI: 10.2967/jnumed.123.265952.

71. Perera M., Papa N., Christidis D., et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-PSMA PET in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2016;70(6):926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.

72. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020;395(10231):1208–1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.

73. Fendler W.P., Calais J., Eiber M., et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. JAMA Oncol. 2019;5(6):856–863. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0096.

74. Morris M.J., Rowe S.P., Gorin M.A., et al. Diagnostic performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR phase III, multicenter study. Clin Cancer Res. 2021;27(13):3674–3682. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4573.

75. Michalski K., Kosmala A., Werner R.A., et al. Comparison of PET/CT-based eligibility according to VISION and TheraP trial criteria in end-stage prostate cancer patients undergoing radioligand therapy. Ann Nucl Med. 2024;38(2):87–95. DOI: 10.1007/s12149-023-01874-5. PMID: 37891376.

76. Demirci R.A., Ghodsi A., Gulati R., et al. PET-based TheraP eligibility and outcomes of VISION-eligible patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who received 177Lu-PSMA-617: importance of 18F-FDG-avid discordant findings. J Nucl Med. 2025;66(1):47–53. DOI: 10.2967/jnumed.124.268167. PMID: 39542703.

77. Karimzadeh A., Heck M.M., Tauber R., et al. The impact of PSMA PET-based eligibility criteria used in the prospective phase II TheraP trial in metastatic castration-resistant prostate cancer patients undergoing PSMA-targeted radioligand therapy. J Nucl Med. 2023;64(8):1252–1258. DOI: 10.2967/jnumed.122.265346. PMID: 37290796.

78. Buteau J.P., Martin A.J., Emmett L., et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(11):1389–1397. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00605-2. PMID: 36261050.

79. Thang S.P., Violet J., Sandhu S., et al. Poor outcomes for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with low PSMA expression deemed ineligible for 177Lu-labelled PSMA radioligand therapy. Eur Urol Oncol. 2019;2(6):670–676. DOI: 10.1016/j.euo.2018.11.007. PMID: 31412006.

80. Seifert R., Emmett L., Rowe S.P., et al. Second version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation framework including response evaluation for clinical trials: PROMISE V2. Eur Urol. 2023;83(5):405–412. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.02.002.

81. Karpinski M.J., Hüsing J., Kesch C., et al. Combining PSMA-PET and PROMISE to re-define disease stage and risk in patients with prostate cancer: a multicentre retrospective study. Lancet Oncol. 2024;25(9):1188–1201. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00326-7. PMID: 39089299.

82. Gafita A., Calais J., Grogan T.R., et al. Novel framework for treatment response evaluation using PSMA-PET/CT in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: RECIP 1.0. J Nucl Med. 2022;63(11):1651–1658. DOI: 10.2967/jnumed.121.263072.

83. Gafita A., et al. Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT (RECIP 1.0) in metastatic castration-resistant prostate cancer. Radiology. 2023;308(1):e222148. DOI: 10.1148/radiol.222148.

84. Fanti S., Hadaschik B., Herrmann K. Proposal for systemic-therapy response-assessment criteria at the time of PSMA PET/CT imaging: the PSMA PET Progression Criteria. J Nucl Med. 2020;61(5):678–682. DOI:

10.2967/jnumed.119.233817. PMID: 31806774.

85. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C., et al. German multicenter study investigating ^{177}Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. J Nucl Med. 2017;58(1):85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194. PMID: 27765862.

86. Heck M.M., Retz M., D'Alessandria C., et al. Systemic radioligand therapy with Lu-177-PSMA-I&T. Eur Urol. 2016;70:110–116.

87. Baum R.P., Kulkarni H.R., Schuchardt C., et al. Safety and efficacy of Lu-177-PSMA therapy. J Nucl Med. 2016;57:1006–1013.

88. Hofman M.S., Violet J., Hicks R.J., et al. Future directions for PSMA radioligand therapy. Nat Rev Urol. 2020;17:1–14.

89. Khreish F., Ghazal Z., Marlowe R.J., et al. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49(3):1075–1085. DOI: 10.1007/s00259-021-05525-7. PMID: 34494131.

90. Hofman M.S., Violet J., Hicks R.J., et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(6):825–833. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.

91. Barber T.W., Singh A., Kulkarni H.R., et al. Clinical outcomes of 177Lu-PSMA radioligand therapy in earlier and later phases of metastatic castration-resistant prostate cancer grouped by previous taxane chemotherapy. J Nucl Med. 2019;60(7):955–962. DOI: 10.2967/jnumed.118.216820. PMID: 30683770.

92. Ahmadzadehfar H., Rahbar K., Baum R.P., et al. Prior therapies as prognostic factors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with [177Lu]Lu-PSMA-617: a WARMTH multicenter study (the 617 trial). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(1):113–122. DOI: 10.1007/s00259-020-04797-9. PMID: 32383093.

93. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K., Dwivedi S.N., Bal C. Radioligand therapy with 177Lu-PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2019;213(2):275–285. DOI: 10.2214/AJR.18.20845. PMID: 30995089.

94. Fizazi K., Herrmann K., Krause B.J., et al. Health-related quality of life and pain outcomes with ^{177}Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care alone in VISION. Lancet Oncol. 2023;24(6):597–610. DOI:

10.1016/S1470-2045(23)00158-4. PMID: 37269841.

95. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., et al. Overall survival with ^{177}Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: secondary outcomes of the TheraP trial. Lancet Oncol. 2024;25:99–107. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00529-6. PMID: 38043558.

96. Fizazi K., et al. Final overall survival and safety analyses of the phase III PSMAfore trial of ^{177}Lu-PSMA-617 versus change of androgen receptor pathway inhibitor. Ann Oncol. 2025;36(11):1319–1330. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.07.003. PMID: 40680993.

97. U.S. Food and Drug Administration. FDA expands Pluvicto's metastatic castration-resistant prostate cancer indication. 28 March 2025. URL: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-pluvictos-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-indication (дата обращения: 22.07.2026).

98. U.S. Food and Drug Administration. PLUVICTO (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan) injection: prescribing information. Revised March 2025. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215833s021s024lbl.pdf (дата обращения: 22.07.2026).

99. Jadvar H., Calais J., Fanti S., et al. Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. J Nucl Med. 2022;63(1):59–68. DOI: 10.2967/jnumed.121.263262.

100. Ferdinandus J., Violet J., Sandhu S., et al. Prognostic biomarkers in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving [177Lu]-PSMA-617. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(10):2322–2327. DOI: 10.1007/s00259-020-04723-z. PMID: 32140802.

101. Gafita A., Calais J., Grogan T.R., et al. Nomograms to predict outcomes after 177Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. Lancet Oncol. 2021;22(8):1115–1125. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00274-6. PMID: 34246328.

102. Groener D., Nguyen C.T., Baumgarten J., et al. Hematologic safety of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. EJNMMI Res. 2021;11(1):61. DOI: 10.1186/s13550-021-00805-7. PMID: 34216290.

103. Violet J., Sandhu S., Iravani A., et al. Long-term follow-up and outcomes of retreatment in an expanded 50-patient single-center phase II prospective trial of Lu177-PSMA-617 theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Nucl Med. 2020;61(6):857–865. DOI: 10.2967/jnumed.119.236414.

104. Seifert R., Telli T., Lapa C., et al. Safety and efficacy of extended therapy with [177Lu]Lu-PSMA: a German multicenter study. J Nucl Med. 2024;65(6):909–916. DOI: 10.2967/jnumed.123.267321.

105. Mader N., Groener D., Tselis N., et al. Extended therapy with [177Lu]Lu-PSMA-617 in responding patients with high-volume metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50(6):1811–1821. DOI: 10.1007/s00259-023-06119-1. PMID: 36702927.

106. Calais J., Gafita A., Eiber M., et al. Prospective phase 2 trial of PSMA-targeted molecular radiotherapy with ^{177}Lu-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer (RESIST-PC): efficacy results of the UCLA cohort. Journal of Nuclear Medicine. 2021;62(10):1440–1446. PMID: 34016732.

107. Kendi A.T., Halfdanarson T.R., Packard A.T., et al. Safety of PSMA-targeted molecular radioligand therapy with ^{177}Lu-PSMA-617: results from the prospective multicenter phase 2 RESIST-PC trial. Journal of Nuclear Medicine. 2022;63(6):869–874. PMID: 34272322.

108. Rasul S., Hacker M., Kretschmer-Chott E., et al. Clinical outcome of standardized ^{177}Lu-PSMA-617 therapy in metastatic prostate cancer patients receiving 7400 MBq every 4 weeks. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2020;47(3):713–720. DOI: 10.1007/s00259-019-04584-1. PMID: 31781834.

109. Tagawa S.T., Thomas C., Osborne J.R., et al. Final results of a phase I/II dose-escalation study of fractionated dose ^{177}Lu-PSMA-617 for progressive metastatic castration-resistant prostate cancer. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16_suppl):5074. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5074. ClinicalTrials.gov: NCT03042468.

110. Парнас А.В., Крылов А.С., Хакулова Б.М., Филимонов А.В., Пронин А.И., Ильяков В.С., Румянцев А.А. Терапия 177Lu-ПСМА больных раком предстательной железы. Стратегия «каникул»: пилотное исследование. Онкоурология. 2025;21(4):38–46. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-4-38-46.

111. Emmett L., Pathmanandavel S., Crumbaker M., et al. Patient outcomes following a response biomarker-guided approach to treatment using 177Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (Re-SPECT). Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231156392. DOI: 10.1177/17588359231156392. PMID: 36872949.

112. Hartrampf P.E., Serfling S.E., Seifert R., et al. PSMA PET/CT for response assessment of ^{177}Lu-PSMA therapy. Semin Nucl Med. 2024;54(1):69–76. PMID: 37357025.

113. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

114. Demirci R.A., Gulati R., Hawley J.E., et al. SPECT/CT in early response assessment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving 177Lu-PSMA-617. J Nucl Med. 2024;65(12):1945–1951. DOI: 10.2967/jnumed.124.267665. PMID: 39510589.

115. Pathmanandavel S., Crumbaker M., Ho B., et al. Evaluation of 177Lu-PSMA-617 SPECT/CT quantitation as a response biomarker within a prospective 177Lu-PSMA-617 and NOX66 combination trial (LuPIN). J Nucl Med. 2023;64(2):221–226. DOI: 10.2967/jnumed.122.264398. PMID: 36008120.

116. John N., Pathmanandavel S., Crumbaker M., et al. ^{177}Lu-PSMA SPECT quantitation at 6 weeks (dose 2) predicts short progression-free survival for patients undergoing ^{177}Lu-PSMA-I&T therapy. Journal of Nuclear Medicine. 2023;64(3):410–415. DOI: 10.2967/jnumed.122.264677. PMID: 36215568.

117. Rahbar K., Bögemann M., Yordanova A., et al. Delayed response after repeated 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(2):243–246. DOI: 10.1007/s00259-017-3877-z. PMID: 29134280.

118. Rami A., Rashid N.S., Zhong C., et al. Association between DNA damage repair alterations and outcomes to 177Lu-PSMA-617 in advanced prostate cancer. ESMO Open. 2025;10(2):104131. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.104131. PMID: 39847876.

119. Медведева А.А., Чернов В.И., Усынин Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Лушникова Н.А. Использование 177Lu-ПСМА для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021;20(3):115–123. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-115-123.

120. Крылов В.В., Легкодимова Н.С., Кочетова Т.Ю., Петриев В.М., Шегай П.В., Иванов С.А., Степаненко В.Ф., Власова О.П., Каприн А.Д. Радиолигандная терапия 177Lu-ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: фармакокинетика, безопасность, противоопухолевая эффективность. Лучевая диагностика и терапия. 2022;13(4):75–85. DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85.

121. Давыдов Г.А., Сигов М.А., Бренделев Я.С., Давыдова Е.В., Сидоренко Е.А., Каприн А.Д., Иванов С.А. Прогнозирование поглощённых доз при планировании радионуклидной терапии рака предстательной железы с ^{177}Lu-ПСМА (первый опыт). В: Материалы X Петербургского

международного онкологического форума «Белые ночи 2024». 2024:112–113.

122. Воронцова М.С., Кармакова Т.А., Панкратов А.А., Каприн А.Д. Современные тенденции развития таргетной радионуклидной терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(6):63–70. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-63-70.