

На правах рукописи

АЙВАЗОВ Магомед Таджибович

**ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАТРЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Нюшко Кирилл Михайлович**, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ведущий научный сотрудник

-доктор медицинских наук **Станжевский Андрей Алексеевич**, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» МЗ РФ, заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: Федеральное Государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «28» декабря 2026 г., в 14.30 часов, на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул Профсоюзная, д 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д 86, и на сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан « » ноября 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор **Цаллагова Земфира Сергеевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Рак предстательной железы относится к наиболее распространённым злокачественным новообразованиям у мужчин. По данным GLOBOCAN 2022г. в мире зарегистрировано около 1,47 млн новых случаев и приблизительно 397 тыс. смертей [Bray F et al.,2022]. В Российской Федерации в 2024 г. выявлено 66 614 новых случаев; стандартизованный показатель заболеваемости составил 55,45 на 100 тыс. мужского населения [Каприн А.Д. et al.,2025]. Рост абсолютного числа больных сопровождается увеличением числа пациентов, у которых в процессе последовательного лечения формируется метастатическая кастрационная резистентность [Litwin M.S. et al.,2017].

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) представляет собой прогрессирование метастатического процесса на фоне продолжающейся андроген-депривационной терапии и кастрационного уровня тестостерона [Scher H.I. et al.,2016]. 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 [Watson P.A et al.,2015]. Метастатическое поражение костей приводит к боли и скелетным осложнениям, а висцеральные метастазы связаны с неблагоприятным прогнозом [Parker C. et al.,2020].

Таксаны и ингибиторы сигнального пути андрогенового рецептора улучшили исходы мКРРПЖ, однако их последовательное применение ограничивается перекрёстной резистентностью и накоплением токсичности [Tannock I.F. et al.,2004]. Экспрессия PSMA в большинстве аденокарцином предстательной железы создала основу для тераностического применения ^{177}Lu -PSMA [Silver D.A. et al.,1997]. 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 [Sartor O. et al.,2021, Fizazi K. et al.,2023].

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 [Fizazi

K. et al.,2023]. Расширение показаний FDA в 2025 г. отразило перемещение метода в более раннюю линию для пациентов, ранее получавших ARPI и подходящих для отсрочки таксановой химиотерапии [FDA, 2025]. 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 [Kratochwil C. et al.,2023, Violet J. et al.,2019, Violet J. et al.,2020]. 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 [Gafita A. et al.,2022, Hartrampf P.E. et al.,2024].

Российский опыт применения ^{177}Lu -PSMA остаётся ограниченным и неоднородным по активностям, интервалам и критериям прекращения лечения [Emmett L. et al.,2023, Медведева А.А. et al.,2021]. 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 Lu177-PSMA.

Задачи исследования:

- 1) Адаптировать методику радионуклидной терапии Lu177-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 сокращённых интервалов введения Lu177-PSMA;

4) Разработать критерий ранней диагностики рефрактерности к лечению радиолигандом Lu177-PSMA и определить факторы риска ее развития разработать алгоритм ранней ультразвуковой диагностики рака эндометрия и злокачественных эпителиальных опухолей яичников на первичном поликлиническом этапе;

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 клинко-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 разработанности темы исследования:

Биологические механизмы кастрационной резистентности и гетерогенность мКРРПЖ подробно изучены в фундаментальных и клинических работах [Watson P.A. et al., 2015]. Эффективность основных системных линий подтверждена рандомизированными исследованиями, а современные рекомендации определяют последовательность применения ARPI, таксанов и молекулярно направленных препаратов [Tannock I.F, et al., 2004; Sartor O., et al., 2021]. 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 [Sartor O., et al., 2021, Fizazi K., et al., 2023]. Разработаны рекомендации EANM/SNMMI и критерии отбора пациентов с использованием PSMA-ПЭТ/КТ [Kratochwil C., et al., 2023; Hope T.A, et al., 2023; Jadvar H., et al., 2022].

Одновременно уровень разработанности вопросов персонализации режима остаётся ограниченным. Исследования дозиметрии демонстрируют вариабельность опухолевых и органных доз [Violet J., et al., 2019], а серии альтернативных режимов не обеспечивают прямого рандомизированного сравнения разовой активности и календарного интервала [Violet J., et al., 2020]. Критерии молекулярного ответа по PSMA-ПЭТ/КТ получили внешнюю оценку [Gafita A., et al., 2022], однако стандартизированный универсальный порог посттерапевтической SPECT/КТ для прекращения или изменения лечения отсутствует [Hartrampf P.E., et al., 2024; Demirci R.A., et al., 2024]. 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 объемом 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 скинтиграфических данных, а также применением методов статистического анализа, соответствующих характеру распределения показателей.

Границы достоверности определяются ретроспективным одноцентровым нерандомизированным дизайном, возможным смещением по показаниям, различием фактически полученного числа циклов, уменьшением числа доступных наблюдений на поздних сроках и отсутствием внешней валидации полуколичественного скинтиграфического порога. Эти ограничения учтены при формулировке выводов и исключают интерпретацию результатов как доказательства превосходства или эквивалентности режимов

Личный вклад диссертанта

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 скинтиграмм, 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 3 статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, из них-1 в журнале, индексируемом в международной 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 у нас были максимально консервативны и соответствовали наиболее крупным мировым исследованиям Лютеция ПСМА и VISION.

Критериями исключения из сравнительного анализа режимов продолженной радиолигандной терапии являлись: Продолжение цитотоксической химиотерапии или применение радия-223 в период проведения радиолигандной терапии и 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 — мелко-протяжённый режим 3–4 ГБк и межкурсовым интервалом 2 или 4 недели; 31 пациент;
- группа II — мелко-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 $69,5 \pm 14,6$ года. При оценке сопутствующей патологии регистрировали сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы.

Методы исследования

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.

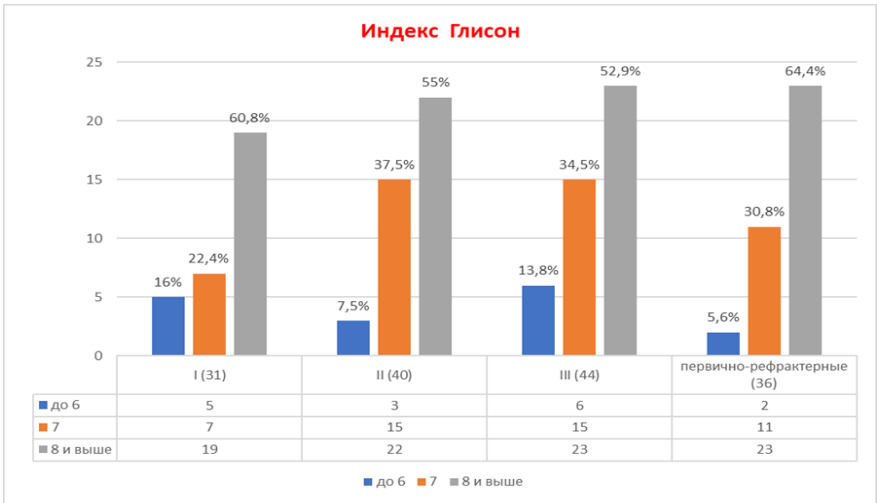


Рисунок 1 — Распределение пациентов по индексу Глисона.

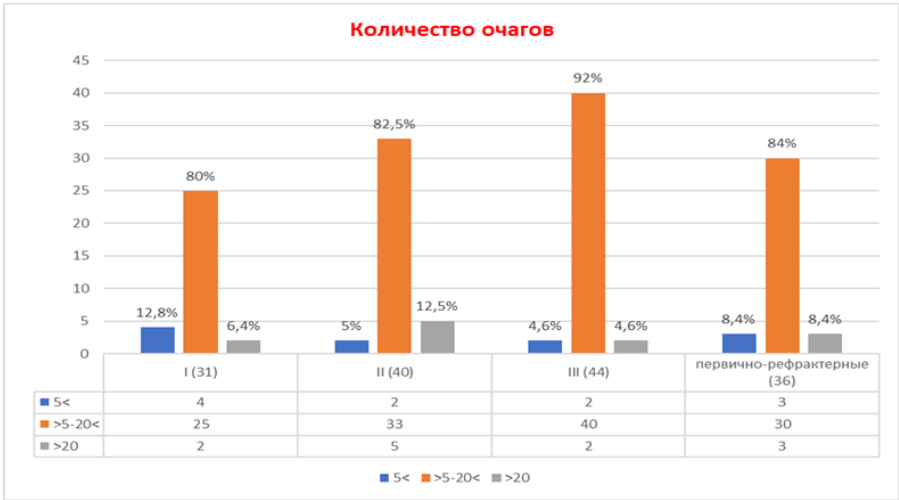


Рисунок 2 — Распределение пациентов по числу и локализации метастатических очагов.

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.

Критерии оценки эффективности и безопасности:

Промежуточную оценку ответа на терапию ^{177}Lu -PSMA проводили через 12 недель от начала лечения. 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. 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.

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 $12 \pm 2,4$ месяца при диапазоне от 2 до 22 месяцев.

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 «¹⁷⁷Lu-PSMA для внутривенного введения» выполняли с использованием зарегистрированного модуля и комплектов реагентов в отдельном защитном шкафу, оборудованном модулем синтеза «Синтерра». Контроль качества радиофармпрепарата осуществляла сторонняя аккредитованная лаборатория.

Инфузию готового радиофармпрепарата проводили в течение 20–120 минут, после чего пациента размещали в отдельном закрытом боксе. Для защиты слюнных желёз применяли локальное охлаждение.

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.

После завершения закрытого режима выполняли посттерапевтическую сцинтиграфию. При необходимости исследование дополняли ОФЭКТ/КТ и количественной оценкой захвата радиофармпрепарата в патологических очагах (рисунок 3).

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

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.

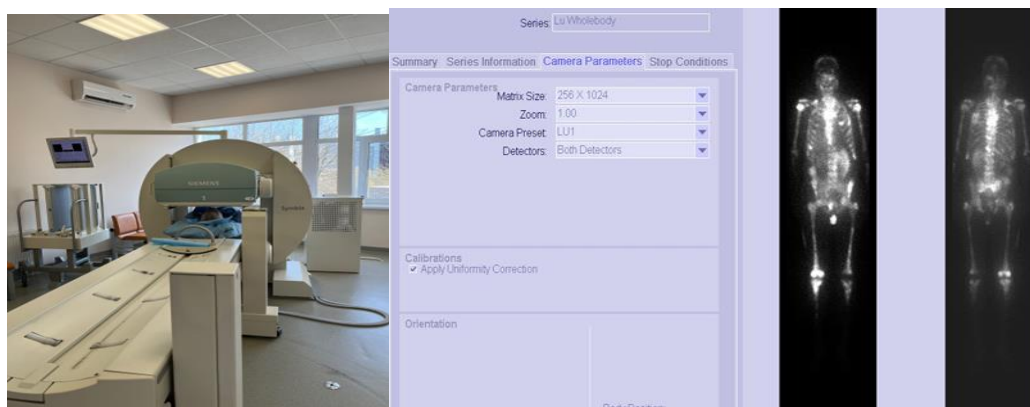


Рисунок 3 — Посттерапевтическая сцинтиграфия

На рисунке 3 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.

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 ($M \pm SD$), при необходимости указывали 95% доверительный интервал. При распределении, отличающемся 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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 4). Все пациенты ранее получали андроген-депривационную терапию медикаментозным или хирургическим методом.

В первой линии системной терапии большинство пациентов получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 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). 12 пациентов ранее получили радионуклидную терапию радием-223, что учитывалось при последующей оценке гематологической токсичности. Более 60% пациентов получали остеомодифицирующую терапию деносуабоном или бисфосфонатами.

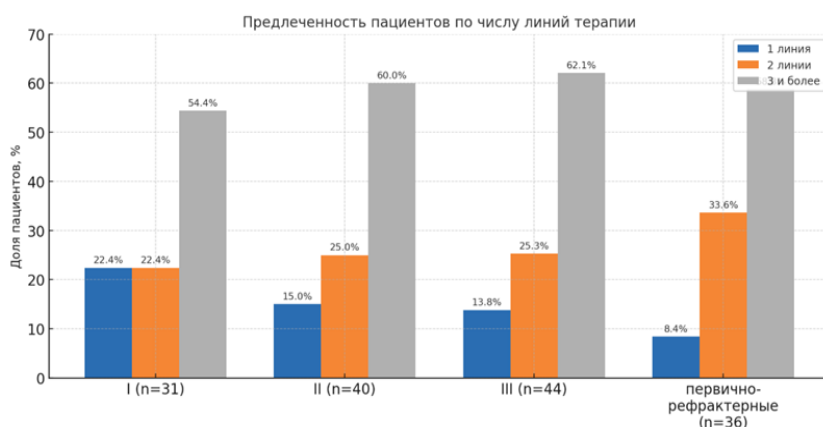


Рисунок 4 — Распределение пациентов по объёму предшествующей противоопухолевой терапии.

Общая оценка эффективности радиолигандной терапии и клинической динамики пациентов:

Оценку эффективности проводили по четырём основным компонентам:

- 1) Биохимический ответ - снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ 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.

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 1). Уменьшение выраженности болевого синдрома зарегистрировано у 41,94% пациентов группы I, 35,00% группы II и 31,82% группы III; усиление болевого синдрома

зарегистрировано у двух пациентов группы II. Статистически значимой зависимости клинической динамики болевого синдрома от применявшегося режима терапии не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 1 — Динамика болевого синдрома в исследуемых группах

Динамика	1 группа, (n=31)		2 группа, (n=40)		3 группа, (n=44)	
усиление	0	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%

Оценка гематологической токсичности:

Гематологическая токсичность являлась одним из основных параметров оценки безопасности терапии с учётом значительного объёма предшествующего лечения и исходного состояния кроветворения. Частота гематологической токсичности между группами достоверно не различалась (рис 5, 6).

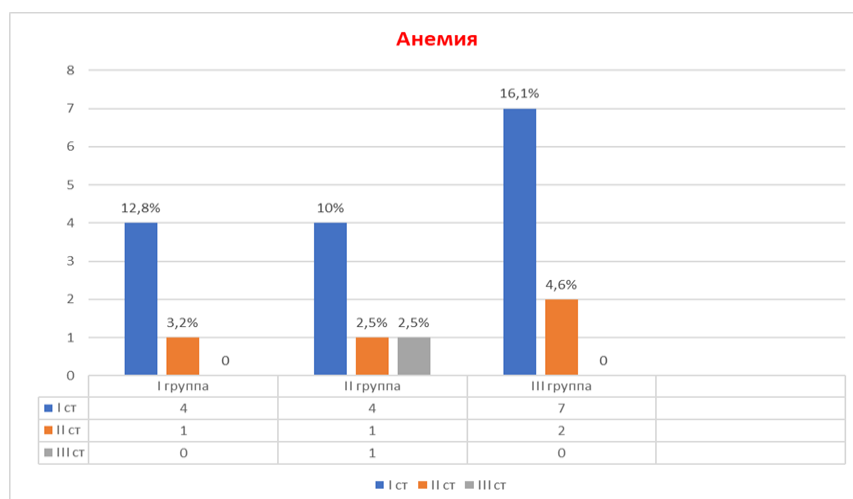


Рисунок 5 — Частота анемии различной степени в исследуемых

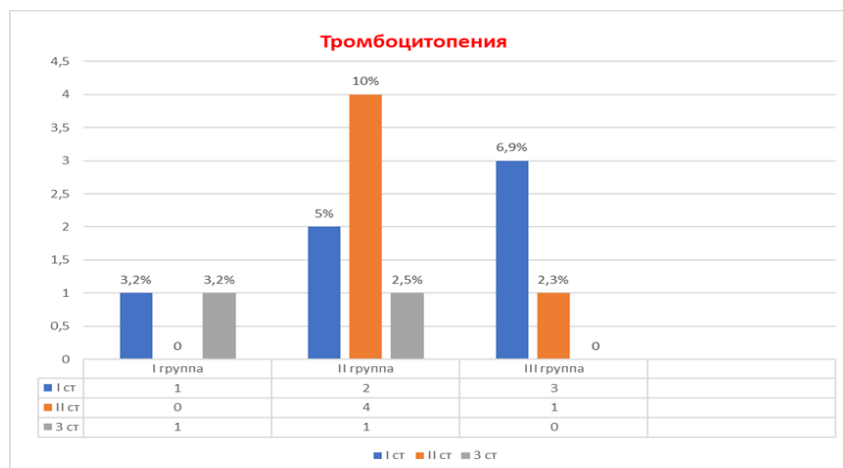


Рисунок 6 — Частота тромбоцитопении различной степени в исследуемых группах.

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 2).

Таблица 2 — Посттерапевтическая сцинтиграфия

Параметр	1 группа, n=31 чел		2 группа, n=40 чел		3 группа, n=44 чел	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Гематологические НЯ	13	41,94%	21	52,50%	22	50,00%

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.

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.

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.

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.

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.

Биохимическое прогрессирование: Повышение уровня ПСА $\geq 25\%$ 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.

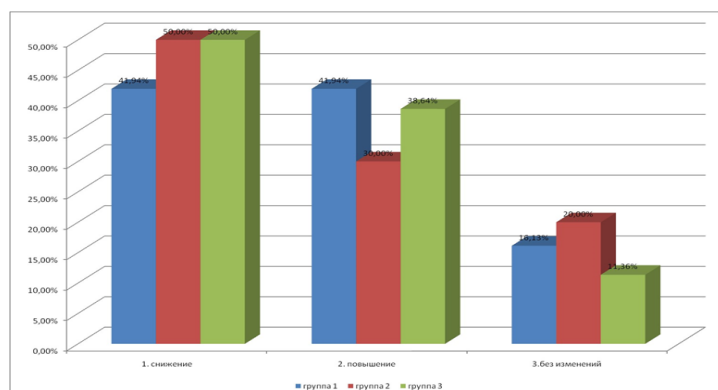


Рисунок 7 — Показатели биохимического ответа в исследуемых группах.

Результаты анализа (рис 7) показали, что статистически значимых различий между исследуемыми группами по частоте биохимического ответа не выявлено ($p > 0,05$).

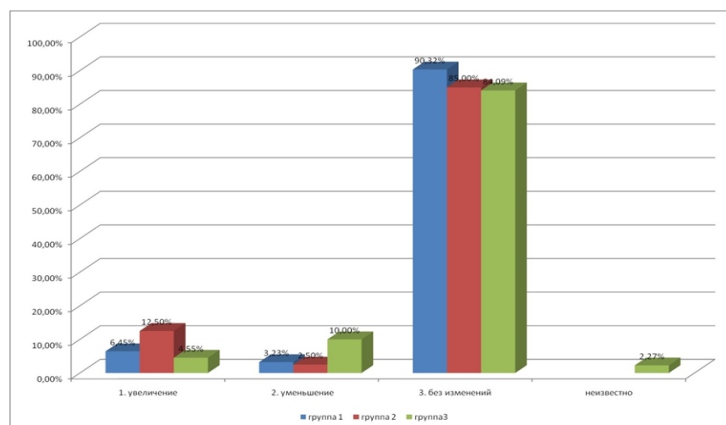


Рисунок 8 — Показатели структурного ответа в исследуемых группах

Статистически значимых изменений уровня ПСА у пациентов группы III в течение периода наблюдения не выявлено (рис 8).

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.

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 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. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте стойкого клинического ответа не выявлено ($p>0,05$).

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.

Первичную рефрактерность определяли как отсутствие клинически значимого противоопухолевого эффекта после начальных введений ^{177}Lu -PSMA при сохранённом накоплении РФП в опухолевых очагах. Приобретённую рефрактерность определяли как прогрессирование заболевания после ранее зарегистрированного биохимического, клинического и/или визуализационного ответа на терапию ^{177}Lu -PSMA.

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 9 и табл 3).

Таблица 3 — Частота регистрации 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%)
Отсутствие признаков	10 (32,26%)	8 (20,00%)	21 (47,73%)

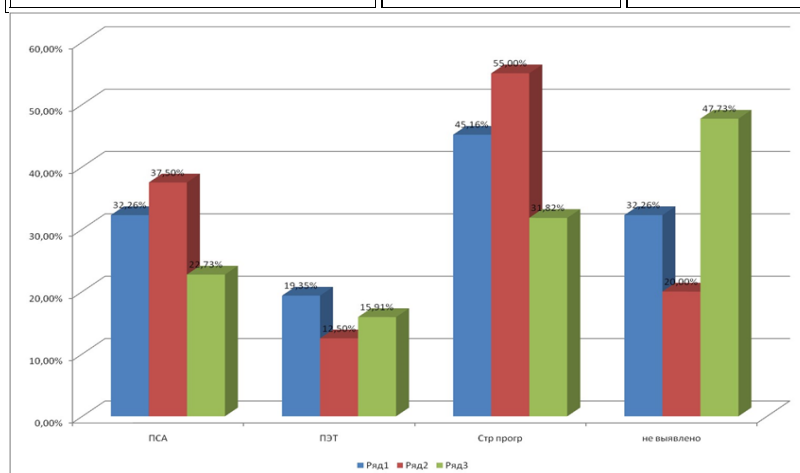


Рисунок 9. Структура рефрактерности в группах сравнения

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.

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 ($p < 0,05$).

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 (таблица 5).

Таблица 5 - Количественная оценка захвата РФП в очагах по данным ПТС

Группы	Продолжение терапии	Приобретенная рефрактерность	Прогрессирование с сохранением захвата Lu 177-ПСА
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

. Пациенты, которые представлены в первом столбце, этой таблицы (таблица 5), 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.

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 мКРППЖ 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.

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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Фомин Д.К., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А., **Айвазов М.Т.**, Оскарев А.В., Хорошевская И.В. Определение роли лютеция-ПСМА и других препаратов, нацеленных на ПСМА, при раке предстательной железы// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2022. № 22. С. 27-36
2. Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А., Самусевич В.А., Мирзоев Э.Э., Кортышкова А.О., **Айвазов М.Т.**, Мирзоев Ф.Э. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и ингибиторы иммунных контрольных точек// Онкоурология. 2024. 20(1). С. 153-163
3. Фомин Д.К., Айвазов М.Т., Долотказин Д.Р. Оптимизация режимов ^{177}Lu -PSMA-терапии у больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: активность, интервалы между курсами и ранняя диагностика рефрактерности// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2026. № 26. С. 178-194

Список сокращений:

РПЖ — рак предстательной железы.

РФП — радиофармацевтический препарат.

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

АДТ — андроген-депривационная терапия.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

ГБк — гигабеккерель.

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон.

КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

нмКРРПЖ — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

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

ПТС — посттерапевтическая сцинтиграфия.

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

РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

РЛТ — радиолигандная терапия.

РНТ — радионуклидная терапия.

РФП — радиофармацевтический препарат.

НЯ — нежелательное явление.

ОВ — общая выживаемость.

ЧО — частичный ответ.

ПЗ — прогрессирование заболевания.

СЗ — стабилизация заболевания.