

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Результаты терапии ^{225}Ac -ПСМА-617 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 32–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-32-40

For citation: Kochetova T.Yu., Krylov V.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. ^{225}Ac -PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 32–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-32-40

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ^{225}Ac -ПСМА-617 БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Ю. Кочетова¹, В.В. Крылов¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Аннотация

^{177}Lu -ПСМА-617 – новая опция терапии ПСМА позитивного метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) с доказанной эффективностью. ^{225}Ac -ПСМА-617 является альфа-эмиттером, что делает этот препарат потенциально более мощным. Несмотря на активное применение ^{225}Ac -ПСМА-617-617 по всему миру, рандомизированных исследований III фазы до сих пор не проведено. В настоящем проспективном когортном исследовании представлен опыт применения ^{225}Ac -ПСМА-617 в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. **Материал и методы.** В исследование включены пациенты с мКРРПЖ с гиперэкспрессией простатспецифического мембранного антигена (ПСМА), подтвержденной данными. **Результаты.** Сорок три пациента получили от 1 до 6 (медиана – 2) введений ^{225}Ac -ПСМА-617, у 26 (60 %) из них в анамнезе была терапия ^{177}Lu -ПСМА-617, у 13 (30 %) – терапия радия хлоридом [радия хлорид [^{223}Ra]], 10 (23 %) пациентов не имели химиотерапии в анамнезе. У 5 (12 %) – на момент включения в исследование были метастазы в печень. Снижение уровня ПСА более 50 % зарегистрировано у 55 % пациентов, при этом биохимический ответ значимо чаще наблюдался у ПСМА-наивных пациентов – 63 vs 35 %, также в этой группе меньшим было количество нежелательных явлений. Но преимуществ в общей выживаемости (ОВ) у ПСМА-наивных пациентов в настоящее время не выявлено. К факторам благоприятного прогноза относится наличие терапии радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе, метастазы в печень, напротив, являются негативным фактором прогноза. В исследовании не выявлено различий в ОВ среди таксан-наивных пациентов и пациентов, которые имеют 1–2 линии химиотерапии в анамнезе. Продолжение терапии антиандрогенами нового поколения после начала лечения ^{225}Ac -ПСМА-617 также не продемонстрировало влияния на ОВ. **Выводы.** ^{225}Ac -ПСМА-617 может быть эффективен при резистентности к ^{177}Lu -ПСМА, но нет данных об увеличении общей выживаемости пациентов при назначении ^{225}Ac -ПСМА-617 в качестве первой линии радиолигандной терапии.

Ключевые слова: радиолигандная терапия, ^{225}Ac -ПСМА-617, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, радия хлорид [^{223}Ra], общая выживаемость.

²²⁵AC-PSMA-617 THERAPY IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

T.Yu. Kochetova¹, V.V. Krylov¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

²RUDN University
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Abstract

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is a new therapy option for PSMA-positive metastatic castrate-resistant metastatic prostate cancer (mCRPC) with proven efficacy. ²²⁵Ac-PCMA-617 is an alpha emitter, making this drug potentially more powerful. Despite the active use of ²²⁵Ac-PSMA-617 worldwide, no randomized phase III studies have yet been conducted. The present prospective cohort study presents the experience of ²²⁵Ac-PSMA-617 use in the A.F. Tsyb MRRC. **Material and Methods.** The study included mCRPC patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA) overexpression confirmed by PET-CT or SPECT-CT, who received the first course of therapy in 2023. **Results.** Forty three patients received 1 to 6 (median 2) administrations of ²²⁵Ac-PSMA-617, 26 (60 %) of these patients had a history of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy, 13 (30 %) had a history of radium chloride [²²³Ra] therapy, and 10 (23 %) patients had no history of chemotherapy. Five (12 %) had liver metastases at the time of inclusion in the study. PSA reduction of more than 50 % was recorded in 55 % of patients, with biochemical response significantly more frequent in the PSMA-naïve group, 63 % vs 35 %; the number of adverse events was also lower in this group. But no advantage in overall survival (OS) in PSMA-naïve patients was revealed at the present time. Favorable prognosis factors included a history of radium chloride [²²³Ra] therapy; in contrast, liver metastasis was a negative prognostic factor. The study found no differences in OS among taxane-naïve patients and patients with a history of 1–2 lines of chemotherapy. Continued therapy with androgen receptor targeted agents after initiation of ²²⁵Ac-PSMA-617 treatment also showed no effect on OS. **Conclusions.** ²²⁵Ac-PCMA-617 may be effective in ¹⁷⁷Lu-PCMA resistance, but there are no data on the increase in overall patient survival when ²²⁵Ac-PCMA-617 is administered as first-line radioligand therapy.

Key words: radioligand therapy, ²²⁵Ac-PSMA-617, castrate-resistant prostate cancer, radium chloride [²²³Ra], overall survival.

Введение

Радиолигандная терапия (РЛТ) с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), тропных к простатспецифическому мембранному антигену (ПСМА), является новой опцией терапии больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Наиболее изученным препаратом для РЛТ является ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617. В исследовании III фазы VISION доказано преимущество использования ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 в комбинации со стандартной противоопухолевой терапией (за исключением химиотерапии и PARP-ингибиторов) по сравнению со стандартной противоопухолевой терапией у пациентов с мКРРПЖ с высоким накоплением ⁶⁸Ga-ПСМА в метастатических очагах, получивших хотя бы одну линию химиотерапии и одну линию терапии антиандрогенами нового поколения (ААНП) до включения в исследование [1]. Несмотря на успехи применения ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617,

остается вопрос о тактике лечения в отношении больных, не ответивших на терапию этим препаратом. Результаты первого применения ²²⁵Ac-ПСМА-617, опубликованные в 2016 г., показали впечатляющие результаты у пациента с прогрессированием после терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА. [2]. Альфа-эмиттер ²²⁵Ac-ПСМА-617 потенциально является более эффективным РФЛП в отношении больных мКРРПЖ с гиперэкспрессией ПСМА, но данные о его эффективности на сегодняшний момент ограничиваются клиническими исследованиями II фазы и ретроспективными исследованиями. Мировой опыт применения ²²⁵Ac-ПСМА-617 собран в ретроспективном исследовании WARMTH Act, в которое было включено 488 пациентов с мКРРПЖ, которым проводилась терапия ²²⁵Ac-ПСМА-617 в период с 2016 по 2023 г. Исследователи выявили такие факторы неблагоприятного прогноза, как наличие анемии, предшествующая терапия ААНП, предшествующая терапия таксанами и наличие

метастатического поражения печени и брюшины. Снижение уровня ПСА на 50 % в процессе лечения было связано с увеличением общей выживаемости пациентов [3]. Метаанализ эффективности и безопасности РЛТ препаратами ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617 показал противоречивые результаты. С одной стороны, выявлена связь между снижением уровня ПСА более 50 % и снижением риска смерти пациентов, а также преимущество ^{225}Ac -ПСМА-617 в отношении биохимического ответа, однако медиана ОВ для ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617 составила 14 и 13,5 мес соответственно. К факторам неблагоприятного прогноза РЛТ, по данным этого исследования, относятся низкий статус по шкале ECOG (2 и ниже), наличие висцеральных метастазов и метастазов в печень, предшествующая химиотерапия [4].

Впервые ^{225}Ac -ПСМА-617 в России применили в 2021 г. в РНРХТ им. Гранова [5]. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба ^{225}Ac -ПСМА-617 используется в клинической практике с 2023 г., опубликованы первые данные по безопасности применения этого РЛП в различных терапевтических дозировках [6].

Целью исследования явился анализ результатов терапии больных мКРПЖ, получивших первый курс терапии ^{225}Ac -ПСМА-617 в 2023 г.

Материал и методы

^{225}Ac -ПСМА-617 представляет собой водный раствор для внутривенного введения на основе химического прекурсора, транспортной молекулы ПСМА-617, меченной радионуклидом актиний-225. Препарат готовили в условиях производственной аптеки с правом изготовления РЛП («ядерной аптеки») незадолго до введения пациенту, путем последовательного смешивания радионуклидного предшественника – хлорида актиний-225 – с требуемым количеством лиганда ПСМА-617 и вспомогательными реагентами. Изготовление и контроль качества готового препарата проводились в условиях ядерной аптеки МРНЦ им. А.Ф. Цыба в соответствии с приказом Минздрава России 1218н от 12.11.20 «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Введение готового препарата пациентам осуществлялось сразу же после контроля качества и получения заключения о соответствии требуемым параметрам, в том числе радиохимической чистоте более 95 %.

Исследование является проспективным, в него были включены все пациенты с прогрессирующим мКРПЖ с гиперэкспрессией ПСМА на мембранах опухолевых клеток, подтвержденной данными ПЭТ-КТ с ^{18}F -ПСМА, ^{68}Ga -ПСМА или ОФЭКТ-КТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 (посттерапевтическое сканирование), которые получили первое введение ^{225}Ac -ПСМА-617 в отделении радиохирургического лечения открытыми радионукли-

дами МРНЦ им. А.Ф. Цыба в 2023 г. Критериями не включения были анемия, тромбоцитопения III степени по шкале NCI-CTCAE v 5.0, лейкопения менее 2,5 тыс/мкл, нейтропения менее 1,5 тыс/мкл. Первые 9 пациентов получили ^{225}Ac -ПСМА-617 в рамках исследования безопасности возрастающих активностей, 6, 9 и 12 МБк, по три пациента в каждой группе. В дальнейшем дозировка РЛП определялась врачом индивидуально на основании факторов риска токсичности, таких как наличие анемии, хронической почечной недостаточности и других. Интервалы между курсами в большинстве случаев составляли 8 нед, в единичных случаях 6 или 10 нед. Критериями прекращения лечения были: непереносимая токсичность, в том числе гематологическая токсичность III степени по шкале NCI-CTCAE v 5.0, снижение количества лейкоцитов менее 2,5 тыс/мкл, нейтрофилов менее 1,5 тыс/мкл; клинически выраженное прогрессирование, рост уровня ПСА в сочетании с ухудшением общего состояния пациента; необходимость перехода на следующую линию терапии (при возможности таковой) в связи с ростом уровня ПСА; достижение стойкого снижения уровня ПСА в 2 нг/мл и ниже; отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Всем пациентам проводился контроль уровня ПСА перед каждым введением ^{225}Ac -ПСМА-617 и через 4 нед после каждого введения. Для поиска различий общей выживаемости между двумя группами использованы тест Уилкоксона–Гехана, F-тест Кокса, тест Кокса–Мантела, тест Пето и Пето–Уилкоксона, статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10.

Результаты

В исследование включено 43 пациента в возрасте от 49 до 83 лет (медиана – 67 лет). 26 (60 %) пациентов имели в анамнезе терапию ^{177}Lu -ПСМА-617, 17 (40 %) – ПСМА-наивные, 10 (23 %) пациентов не имели химиотерапии в анамнезе, 15 (35 %) больных имели в анамнезе только химиотерапию доцетакселом, 18 (42 %) пациентов – химиотерапию доцетакселом и кабазитакселом, 13 (30 %) пациентов – терапию радия хлоридом [^{223}Ra], 7 (16 %) – терапию олапарибом, 3 (7 %) пациента – терапию препаратом самария, ^{153}Sm оксабифор (табл. 1). Часть пациентов, несмотря на выявленное ранее прогрессирование, продолжали принимать ААНП (n=11, 26 %) или олапариб (n=2, 5 %), один пациент продолжал принимать абиратерона ацетат и олапариб. На протяжении исследования и после завершения терапии все пациенты получали стандартную андроген-депривационную терапию, а также в анамнезе у них была терапия ААНП.

У всех пациентов были множественные отдаленные метастазы, из них 33 (77 %) – имели метастазы в лимфатические узлы, 40 (93 %) – метастазы

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, по подгруппам
Characterization of patients included in the study by subgroups

Параметры/ Parameters	Все пациенты/ All patients	A1	A2	Радия хлорид [²²³ Ra] в анамнезе/ Radium chloride [²²³ Ra] history	Нет Радия хлорида [²²³ Ra] в анамнезе/ No Radium chloride [²²³ Ra] history
Всего пациентов/ Number of patients	43 (100 %)	17 (40 %)	26 (60 %)	13 (30 %)	30 (70 %)
Возраст лет (медиана)/ Age, years (median)	49–83 (67)	57–83 (67)	49–72 (68)	62–72 (66)	49–83 (68)
ПСА нг/мл (медиана)/ PSA ng/mL (median)	5,93–3607 (274)	15,1–2156 (230)	5,93–3607 (304)	8,56–2000 (268)	5,93–3607 (293)
Только доцетаксел в анамнезе/ History of docetaxel alone	15 (35 %)	7 (41 %)	8 (31 %)	4 (31 %)	11(37 %)
Кабазитаксел в анамнезе/ History of cabazitaxel	18 (42 %)	6 (35 %)	12 (46 %)	6 (46 %)	12 (40 %)
Самария, ¹⁵³ Sm оксабифор в анамнезе/ ¹⁵³ Sm-EDTMP history	3 (7 %)	2 (12 %)	1 (4 %)	–	3 (10 %)
ААНИП/ Continued therapy with androgen receptor targeted agents	11 (26 %)	8 (47 %)	3 (12 %)	5 (38 %)	6 (20 %)
Метастазы в печень/ Metastases to the liver	5 (12 %)	3 (18 %)	2 (8 %)	1 (8 %)	4 (13 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

в кости, 5 (12 %) – метастазы в печень, 3 (7 %) – метастазы в надпочечники, 2 (5 %) – метастазы в брюшину. Было выявлено по одному случаю (2 %) метастазирования в головной мозг, почку, легкое и плевру, тело желудка, половой член, яичко, почечную фасцию, перикард. У одного пациента, включенного в исследование, был мКРРПЖ с низким уровнем ПСА, 0,174 нг/мл, в этом случае прогрессирование заболевания подтверждалось данными ПЭТ-КТ. Уровень ПСА у остальных 42 пациентов перед первым введением исследуемого препарата составлял от 5,93 нг/мл до 3607 нг/мл, медиана – 274 нг/мл.

Лишь у 4 (9 %) пациентов к моменту включения в исследование уровень гемоглобина соответствовал норме, у 12 (28 %) пациентов на этапе скрининга была анемия II степени по шкале NCI-CTCAE v 5.0, из них двое получили переливание эритроцитарной взвеси перед включением в исследование. Тромбоцитопения отмечена у 15 (35 %) пациентов, у 1 (2 %) была тромбоцитопения II степени (63 тыс. тромбоцитов в мкл). У 6 (14 %) больных перед началом терапии была зафиксирована лейкопения, из них у 1 (2 %) – лейкопения II степени (2,73 тыс. лейкоцитов в мкл).

Пациенты получили от 1 до 6 введений ²²⁵Ac-ПСМА-617, медиана – 2 введения. На основании данных периодического контроля уровня ПСА зарегистрирован наилучший ответ на терапию в виде наименьшего после начала лечения показателя уровня ПСА. На рис. 1 представлены данные

42 пациентов, не включены данные пациента с исходно низким уровнем ПСА.

Два пациента, включенных в исследование, сдали анализ на ПСА только один раз (перед первым введением), клинически эффект в этих случаях расценен как прогрессирование из-за ухудшения общего состояния и усиления симптомов заболевания. У 23 (55 %) пациентов зарегистрировано снижение уровня ПСА более чем на 50 % от исходного, у 5 (12 %) пациентов зарегистрировано биохимическое прогрессирование заболевания (рост уровня ПСА на 25 % и более) или клиническое прогрессирование, снижение уровня ПСА

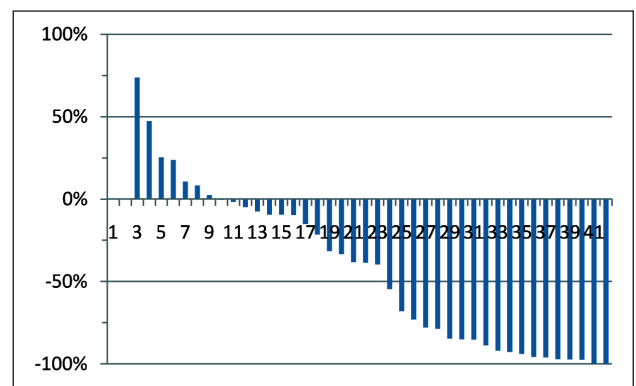


Рис. 1. Наилучший ПСА ответ на терапию ²²⁵Ac-ПСМА-617.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Best PSA response to ²²⁵Ac-PSMA-617 therapy.

Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Исходы терапии ²²⁵Ас-ПСМА-617 в зависимости от наличия терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 в анамнезе
Outcomes of ²²⁵Ac-PSMA-617 therapy depending on the presence of a history of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy

Параметры/Parameters	A1	A2	Все/All
Всего человек/Total persons	17 (40 %)	26 (60 %)	43 (100 %)
Динамическое наблюдение/Follow-up	5 (29 %)	1 (4 %)	6 (12 %)
Стабилизация/Stabilization	1 (6 %)	–	1(2 %)
Анемия, тромбоцитопения/Anemia, thrombocytopenia	–	8 (31 %)	8 (19 %)
Прогрессирование/Progression	11 (65 %)	17 (65 %)	28 (65 %)
Химиотерапия/Chemotherapy	3 (12 %)	1 (6 %)	4 (9 %)
Радия хлорид [²²³ Ra]/Radium chloride [²²³ Ra]	1 (6 %)	1 (4 %)	2 (5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

любой степени зарегистрировано у 33 (79 %) больных. Выявлено существенное различие между пациентами, у которых ранее была РЛТ препаратом ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 (группа А2), и теми, у которых не было РЛТ в анамнезе (группа А1). В группе А1 снижение уровня ПСА более 50 % зарегистрировано у 10 (63 %) пациентов, прогрессирование (клинически) – у 1 (6 %) пациента. В группе А2 биохимический ответ наблюдался только у 9 (35 %) пациентов, рост уровня ПСА на 25 % и более, а также клиническое прогрессирование – у 4 (15 %) пациентов.

Для более полной оценки нами проанализированы отдаленные результаты терапии ²²⁵Ас-ПСМА-617. В табл. 2 обобщены результаты терапии 43 пациентов с мКРРПЖ, которые начали лечение в

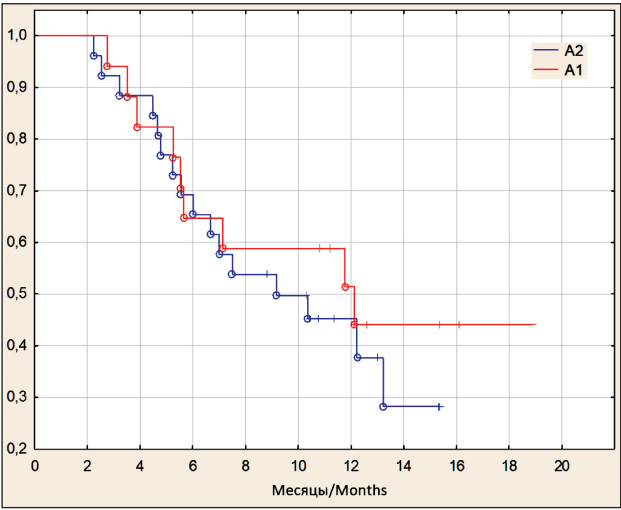


Рис. 2. ОВ пациентов в зависимости от наличия терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 в анамнезе. Примечания: А1 – ПСМА-наивные пациенты; А2 – пациенты с РЛТ ¹⁷⁷Lu-ПСМА в анамнезе (○ – завершённые события, + – цензурированные события); рисунок выполнен авторами
Fig. 2. OS of patients according to the presence of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy history. Notes: A1 – PSMA naive patients, A2 – patients with a history of ¹⁷⁷Lu-PSMA RLT (○ – complete responders, + – censored events); created by the authors

2023 г. и получили от 1 до 6 введений ²²⁵Ас-ПСМА-617. Количество благоприятных ответов в виде стойкого снижения уровня ПСА (более 3 мес) до 2 нг/мл и менее значимо выше в группе ПСМА-наивных пациентов – 29 vs 4 %. Во всех случаях для достижения стойкого ответа понадобилось от двух до четырех введений ²²⁵Ас-ПСМА-617 (в группе А1 – 2–4 введения, в группе А2 – 4 введения). По нашим наблюдениям, в случае, если целевой уровень ПСА не был достигнут после 4-го введения, то в дальнейшем у всех пациентов регистрировалось прогрессирование заболевания после 5-го или 6-го введения. Таким образом, вопрос о необходимости 7-го введения не обсуждался. Пациент с исходно низким уровнем ПСА получил 2 введения ²²⁵Ас-ПСМА-617 без какого-либо структурного или клинического ответа, несмотря на проводимую терапию у него сохранялся выраженный болевой синдром на фоне приема наркотических анальгетиков. Так как после РЛТ улучшения не было, пациент перешел на терапию радия хлоридом [²²³Ra], от которой ранее отказывался, и получил все 6 введений без гематологических нежелательных явлений, но и без существенного ответа на терапию. Данный случай расценен как стабилизация.

К негативным исходам РЛТ относятся развитие панцитопении и прогрессирование, важно, что в результате прогрессирования у большинства пациентов в терминальной стадии заболевания развиваются анемия и тромбоцитопения, требующие переливания компонентов крови и резистентные к какой-либо терапии. Дифференцировать анемию и тромбоцитопению, возникшую вследствие облучения и цитотоксического воздействия на костный мозг, и панцитопению, возникшую вследствие прогрессирования основного заболевания, затруднительно. В нашем исследовании к анемии и тромбоцитопении мы относили те случаи, при которых отказ от продолжения терапии был связан с неудовлетворительными показателями крови. Это состояние было зафиксировано у 8 (19 %) из 43 пациентов, все они были в группе А2 (31 %).

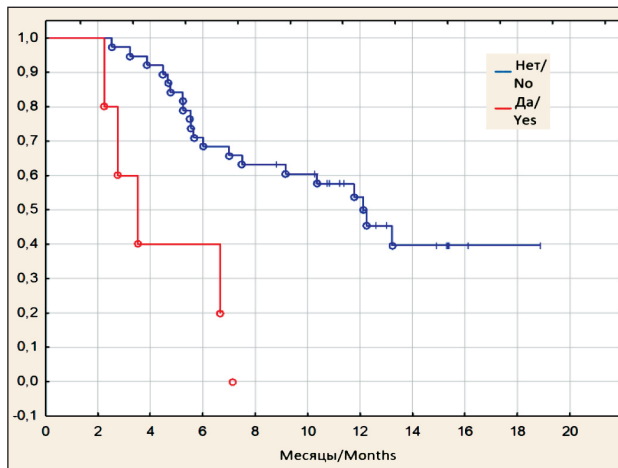


Рис. 3. ОВ пациентов, получивших терапию ^{225}Ac -ПСМА-617, в зависимости от наличия метастатического поражения печени (○ – завершённые события, + – цензурированные события). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. OS of patients treated with ^{225}Ac -PSMA-617 depending on the presence of metastatic liver lesions (○ – complete responders, + – censored events).

Note: created by the authors

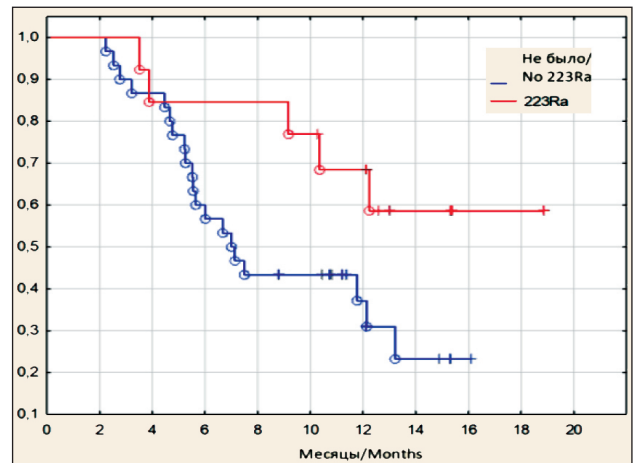


Рис. 4. ОВ пациентов, получивших терапию ^{225}Ac -ПСМА-617, в зависимости от наличия терапии радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе (○ – завершённые события, + – цензурированные события). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. OS of patients who received ^{225}Ac -PCMA-617 therapy depending on the presence of a history of radium chloride [^{223}Ra] therapy (○ – complete responders, + – censored events).

Note: created by the authors

Прогрессирование заболевания в исходе РЛТ зафиксировано у 11 пациентов из группы A1 и у 17 пациентов из группы A2, что составляет 65 % в обеих группах.

Нами проанализирована общая выживаемость (ОВ) пациентов, получивших ^{225}Ac -ПСМА-617 в 2023 г. (рис. 2). К сентябрю 2024 г. умерло 25 (58 %), 25 перцентиль – 5,25 мес, медиана выживаемости – 10,7 мес, в группе A1 умерло 9 (53 %), в группе A2 – 16 (62 %) больных. К настоящему времени, несмотря на впечатляющие различия в количестве биохимических ответов и количестве пациентов, достигших стойкого снижения уровня ПСА, статистической разницы по ОВ между этими группами не выявлено. Также не выявлено значимых различий между ОВ пациентов в зависимости от наличия предшествующей химиотерапии в анамнезе и наличия продолжающейся терапии антиандрогенами нового поколения на фоне РЛТ.

Метастатическое поражение печени оказалось мощным фактором неблагоприятного прогноза, к моменту анализа данных все пациенты с метастазами в печень умерли, при этом у них медиана выживаемости оказалась менее 4 мес от начала терапии. Показатели ОВ больных с метастазами в печень представлены на рис. 3.

Показано, что наличие терапии радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе является фактором благоприятного прогноза, медиана выживаемости в этой подгруппе пациентов не достигнута, 62 % пациентов живы к моменту проведения анализа (рис. 4). При этом у 1 (8 %) из 13 пациентов с терапией радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе на момент включения в исследование было метастатическое поражение печени.

Обсуждение

Данные, полученные в процессе наблюдения за относительно небольшой когортой пациентов, получивших лечение препаратом ^{225}Ac -ПСМА-617 в 2023 г. в МРНЦ им. Цыба, во многих аспектах подтверждают результаты международных исследований [3, 4]. Мы увидели существенную разницу в соотношении количества биохимических ответов у пациентов, у которых была терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 в анамнезе, и ПСМА-наивных пациентов, но значимого увеличения ОВ в группе ПСМА-наивных пациентов не выявлено. Возможно, такие результаты связаны с особенностями отбора пациентов в группу для лечения ^{225}Ac -ПСМА-617 в первой линии терапии. В эту группу пациенты могли попасть случайно, по причине недоступности ^{177}Lu -ПСМА, а также в результате решения врача о целесообразности назначения более мощного РФЛП в первой линии терапии в связи с сомнениями по поводу эффективности ^{177}Lu -ПСМА-617 и/или наличия относительных противопоказаний к терапии ^{177}Lu -ПСМА, таких как массивное диффузное поражение скелета, наличие неконтролируемой анемии и др. Исследование выявило потребность прямого сравнения эффективности ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617, которое можно реализовать в рамках проспективного рандомизированного исследования.

В нашей работе не было подтверждено преимущество в общей выживаемости пациентов, не получавших ранее химиотерапию таксанами, что может быть связано с тем, что большая часть этих пациентов на момент включения в исследование имела противопоказания к химиотерапии. Также нами не установлено преимуществ от продолже-

ния терапии ААНП после старта терапии ^{225}Ac -ПСМА-617, что дает основания для их отмены. Неудовлетворительные результаты РЛТ больных с метастатическим поражением печени, в целом, совпадают с данными международных исследований [3, 4]. Известно, что метастатическое поражение печени является наиболее агрессивной формой прогрессирования рака предстательной железы [7]. С другой стороны, подобные результаты требуют совершенствования критериев отбора пациентов для РЛТ, разработки других прогностических критериев, что возможно только при увеличении выборки.

Наиболее впечатляющие результаты получены в отношении наличия терапии радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе. С одной стороны, это может быть связано с неблагоприятным течением заболевания у пациентов, которые изначально не могли подходить для терапии радия хлоридом [^{223}Ra], с другой стороны, нельзя исключать аддитивное действие двух методов радионуклидной терапии альфа-эмиттерами. Следует с осторожностью относиться к этим выводам, наши данные свидетельствуют лишь о том, что предшествующая терапия радия хлоридом [^{223}Ra] является фактором благо-

приятного прогноза, но данных о преимуществе того или иного РФЛП для пациента, который имеет показания и для терапии радия хлоридом [^{223}Ra], и для РЛТ, нет. На данный момент достоверно известно, что предшествующая терапия радия хлоридом [^{223}Ra] не увеличивает количество нежелательных явлений последующей РЛТ [8], а в условиях дефицита РЛТ и доступности радия хлорида [^{223}Ra] в настоящее время адекватной тактикой является назначение радия хлорида [^{223}Ra] до РЛТ.

Заключение

На сегодняшний момент терапия ^{225}Ac -ПСМА-617 может быть рассмотрена как терапия второй линии РЛТ после терапии ^{177}Lu -ПСМА, а также в случаях, когда терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 недоступна или противопоказана. В случаях, когда пациент подходит одновременно и для терапии радия хлоридом [^{223}Ra], и для РЛТ, препаратом выбора остается радия хлорид [^{223}Ra], так как это препарат с доказанной эффективностью, зарегистрирован в РФ. Он не ухудшает переносимость РЛТ в последующем, а также может явиться фактором благоприятного прогноза при последующей терапии ^{225}Ac -ПСМА-617.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385(12): 1091–1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
2. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., Bronzel M., Apostolidis C., Weichert W., Haberkorn U., Giesel F.L., Morgenstern A. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017; 58(10): 1624–31. doi: 10.2967/jnumed.117.191395.
3. Satheke M.M., Lawal I.O., Bal C., Bruchertseifer F., Ballal S., Cardaci G., Davis C., Eiber M., Hekimsoy T., Knoesen O., Kratochwil C., Lenzo N.P., Mahapane J., Maserumule L.C., Mdlolophane A.H., Mokoala K.M.G., Ndlovu H., Pant V., Rathke H., Reed J., Sen I.B., Singh A., Sood A., Tauber R., Thakral P., Yadav M.P., Morgenstern A. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol.* 2024; 25(2): 175–83. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00638-1.
4. Dai Y.H., Chen P.H., Lee D.J., Andrade G., Vallis K.A. A Meta-Analysis and Meta-Regression of the Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes Following Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Utilising Lutetium-177 and Actinium-225 in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024. doi: 10.1016/j.eururo.2024.09.020.
5. Майстренко Д.Н., Станжевский А.А., Важенина Д.А., Одинова М.В., Попов С.А., Номоконова В.Б., Чипига Л.А., Сапрыкин К.А., Громов А.В., Васильев С.К. Радиолигандная терапия препаратами на основе радионуклида ^{225}Ac : опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова.

Лучевая диагностика и терапия. 2022; 13(4): 86–94. [Maystrenko D.N., Stanzhevskii A.A., Vazhenina D.A., Odintsova M.V., Popov S.A., Nomokonova V.B., Chipiga L.A., Saprykin K.A., Gromov A.V., Vasiliev S.K. Radioligand therapy with drugs based on radionuclide ^{225}Ac : experience of A.M. Granov Russian scientific center of radiology and surgical technologies. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2022; 13(4): 86–94. (in Russian)]. doi: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94.

6. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Сигов М.А., Рипп В.О., Шуринов А.Ю., Васильев К.Г., Легкодимова Н.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ^{225}Ac -ПСМА для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2024; 7(1): 30–40. [Kochetova T.Yu., Krylov V.V., Sigov M.A., Ripp V.O., Shurinov A.Yu., Vasiliev K.G., Legkodimova N.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D. A Pilot Safety Study of Increased Activities (Doses) of ^{225}Ac -PSMA for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2024; 7(1): 30–40. (in Russian)]. doi: 10.37174/2587-7593-2024-7-1-30-40.

7. Shiner A., Sperandio R.C., Naimi M., Emmenegger U. Prostate Cancer Liver Metastasis: An Ominous Metastatic Site in Need of Distinct Management Strategies. *J Clin Med.* 2024; 13(3): 734. doi: 10.3390/jcm13030734.

8. Rahbar K., Essler M., Eiber M., la Fougère C., Prasad V., Fendler W.P., Rassek P., Hasa E., Dittmann H., Bundschuh R.A., Pabst K.M., Kurtinecz M., Schmall A., Verholen F., Sartor O. ^{177}Lu -Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Prior ^{223}Ra (RALU Study). *J Nucl Med.* 2023; 64(12): 1925–31. doi: 10.2967/jnumed.123.266125.

Поступила/Received 20.10.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 12.12.2024
Принята к публикации/Accepted 18.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочетова Татьяна Юрьевна, старший научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 7542-9537. ORCID: 0000-0002-7809-1059.

Крылов Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2555-1790. ORCID: 0000-0001-6655-5592.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кочетова Татьяна Юрьевна: разработка дизайна исследования, сбор и обработка данных, обзор литературы, обработка результатов исследования, написание статьи, работа с графическим материалом, статистическая обработка данных.

Крылов Валерий Васильевич: разработка концепции научной работы, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, оформление статьи.

Иванов Сергей Анатольевич: разработка концепции научной работы, научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4), протокол № 764 от 01.02.23.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Kochetova, Senior Researcher, Nuclear Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7809-1059.

Valery V. Krylov, MD, DSc, Head of the Nuclear Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6655-5592.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatyana Yu. Kochetova: development of research design, data collection and processing, literature review, processing of research results, manuscript writing, work with graphic material, statistical processing of data.

Valery V. Krylov: development of the concept of scientific work, editing of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, design of the manuscript.

Sergey A. Ivanov: development of the concept of the scientific work, scientific editing, approval of the final version of the manuscript.

Andrey D. Kaprin: overall project management, analysis of the research paper, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Kaprin is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia), protocol No. 764 dated February 1, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.