

Для цитирования: Николаева Е.А., Синельников М.М., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Долгушин Б.И. Эффективность и безопасность последовательной терапии хлоридом радия-223 и ^{177}Lu -ПСМА у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы: ретроспективное одноцентровое исследование. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 30–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-30-40

For citation: Nikolaeva E.A., Sinelnikov M.M., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Dolgushin B.I. Sequential therapy with radium-223 chloride and ^{177}Lu -PSMA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 30–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-30-40

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХЛОРИДОМ РАДИЯ-223 И ^{177}Lu -ПСМА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Николаева¹, М.М. Синельников¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2},
Б.И. Долгушин^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность последовательного применения хлорида радия-223 (Ra-223) и ^{177}Lu -ПСМА у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в клинической практике. **Материал и методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование включены 16 пациентов с мКРРПЖ, получивших не менее 4 инъекций Ra-223 с последующей терапией ^{177}Lu -ПСМА (не менее 2 циклов) в 2022–26 гг. Медиана возраста составила 69,5 года. Все больные имели костные метастазы, 94 % ранее получали доцетаксел. Оценивались биохимический ответ (снижение простатспецифического антигена (ПСА) ≥ 50 %), радиологический ответ по данным ПЭТ/КТ с ПСМА и остеосцинтиграфии, а также токсичность по СТСАЕ v5.0. **Результаты.** Полный курс Ra-223 (6 инъекций) получили 12 пациентов. Биохимический ответ на Ra-223 отмечен у 2 (12,5 %), радиологический – у 5 (31,3 %) пациентов. При медиане интервала 2,2 мес начата терапия ^{177}Lu -ПСМА (медиана 5 циклов). Биохимический ответ на ^{177}Lu -ПСМА достигнут у 11 (68,8 %) больных, в том числе у 7 из 9 с прогрессированием на Ra-223. Радиологический ответ зафиксирован у 9 (56,3 %). Медиана ПСА снизилась со 130,5 до 15,9 нг/мл. Тяжелая (3 степени) гематологическая токсичность наблюдалась у 2 (12,5 %) пациентов, ксеростомия – у 3 (18,8 %). **Заключение.** Последовательное применение Ra-223 и ^{177}Lu -ПСМА демонстрирует высокую эффективность (68,8 % биохимического ответа) и приемлемый профиль безопасности у пациентов с мКРРПЖ, включая случаи прогрессирования на фоне терапии Ra-223, что обосновывает целесообразность данной стратегии в клинической практике.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, радий-223, лютеций-177-ПСМА, радионуклидная терапия.

SEQUENTIAL THERAPY WITH RADIUM-223 CHLORIDE AND ^{177}Lu -PSMA IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

E.A. Nikolaeva¹, M.M. Sinelnikov¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2},
B.I. Dolgushin^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia
2/1, build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the efficacy and safety of sequential treatment with radium-223 chloride (Ra-223) followed by ^{177}Lu -PSMA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in real-world clinical practice. **Material and Methods.** This retrospective single-center study included 16 mCRPC patients who received at least 4 Ra-223 injections followed by ^{177}Lu -PSMA therapy (at least 2 cycles) between 2022 and 2026. The median age was 69.5 years. All patients had bone metastases; 94 % had prior docetaxel treatment. We assessed biochemical response (prostate-specific antigen (PSA) decline ≥ 50 %), radiological response using PSMA PET/CT and bone scintigraphy, and toxicity according to CTCAE v5.0. **Results.** Twelve patients received a full course of Ra-223 (6 injections). Biochemical response to Ra-223 was observed in 2 (12.5 %) patients, radiological response in 5 (31.3 %). After a median interval of 2.2 months, ^{177}Lu -PSMA therapy was initiated (median 5 cycles). Biochemical response to ^{177}Lu -PSMA was achieved in 11 (68.8 %) patients, including 7 out of 9 who had progressed on Ra-223. Radiological response was recorded in 9 (56.3 %) patients. Median PSA level decreased from 130.5 to 15.9 ng/mL. Severe (grade 3) hematological toxicity occurred in 2 (12.5 %) patients, xerostomia in 3 (18.8 %). **Conclusion.** Sequential therapy with Ra-223 and ^{177}Lu -PSMA demonstrates high efficacy (68.8 % biochemical response rate) and an acceptable safety profile in mCRPC patients, including those with progression on Ra-223, supporting the feasibility of this therapeutic strategy in clinical practice.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, radium-223, lutetium-177-PSMA, radionuclide therapy.

Введение

Радионуклидная терапия (РНТ) занимает важное место в лечении пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПЖ). Хлорид радия-223 (Ra-223) – первый α -эмиттер, терапия которым показала увеличение общей выживаемости у пациентов с костными метастазами в исследовании ALSYMPCA [1]. Лютеций-177-ПСМА (^{177}Lu -ПСМА) – β -излучающий таргетный радиолигандный препарат, терапевтическая эффективность которого была продемонстрирована в исследовании VISION у пациентов после химиотерапии и ингибиторов андрогенных рецепторов [2, 3].

Несмотря на схожесть дизайна этих исследований, были и значительные различия: ALSYMPCA включала пациентов с тотальным поражением костей (паттерн «суперскан»), тогда как VISION исключала таких больных из соображений безопасности. Кроме того, протокол VISION не допускал применения Ra-223, однако 17,4 % пациентов получили его до включения в исследование, хотя данные по безопасности и эффективности в этой подгруппе долгое время не публиковались [3, 4].

Вопросы последовательного применения этих препаратов остаются малоизученными, хотя их

различные механизмы действия (воздействие на костное микроокружение у Ra-223 и прямое таргетное воздействие на ПСМА-позитивные клетки у ^{177}Lu -ПСМА) делают такую стратегию биологически обоснованной [4]. Исследование RALU впервые продемонстрировало безопасность и эффективность терапии ^{177}Lu -ПСМА после Ra-223 у 133 интенсивно предлеченных пациентов, показав частоту гематологической токсичности III–IV степени на уровне 15 %, сопоставимую с монотерапией, и медиану ОВ 13,2 мес от начала терапии лютецием [3, 5]. Последующие работы уточнили эти данные: исследование FRAMCAP не выявило различий в выживаемости между пациентами с предшествующей терапией Ra-223 и без нее (медиана ОВ – 17,9 vs 14,8 мес, $p > 0,9$) [6]. Однако мультицентровой анализ G. Giannini et al. [7], подтвердив сопоставимую частоту ответа (54 %), показал более высокую смертность в группе с предшествующей терапией Ra-223 (86 vs 51 %, $p = 0,003$) и определил ключевые прогностические факторы (уровень тромбоцитов, статус ECOG, интервал между терапиями), влияющие на исходы.

В отечественной литературе систематический анализ последовательного применения Ra-223 и ^{177}Lu -ПСМА в реальной клинической практике

российских онкологических центров до настоящего времени не проводился. Между тем результаты могут различаться в зависимости от критериев отбора пациентов, предшествующей терапии и организации медицинской помощи в конкретном учреждении.

В 2025 г. в России появились первые данные реальной клинической практики применения отечественного аналога Ra-223. Согласно анализу В.В. Крылова и соавт. [8], к концу 2025 г. препарат использовался в 37 учреждениях, а частота назначения во II линии терапии составила 50–69,8 %, при среднем количестве курсов 4,2. Авторы отметили, что до 50 % пациентов получают Ra-223 вне оптимального «терапевтического окна», что сокращает число курсов и, вероятно, снижает эффективность. Эти данные подчеркивают актуальность своевременного перехода к последующей радиолигандной терапии, особенно у пациентов с прогрессированием на фоне Ra-223.

Таким образом, несмотря на накопленные данные, существуют противоречия относительно отдаленных исходов последовательной терапии, а результаты реальной клинической практики требуют дальнейшего изучения в различных популяциях пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность последовательной терапии Ra-223 с последующим ^{177}Lu -ПСМА у пациентов с мКРРПЖ в клинической практике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. Проанализированы истории болезни 16 пациентов с мКРРПЖ, получивших терапию Ra-223 с последующим лечением ^{177}Lu -ПСМА в период с 2022 по 2026 г.

Терапия ^{177}Lu -ПСМА назначалась пациентам при наличии прогрессирования заболевания (биохимического и/или радиологического), ПСМА-позитивных метастатических очагов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА (высокие SUVmax в таргетных очагах, без выбора пороговых значений), отсутствии тяжелой гематологической токсичности и при удовлетворительном функциональном статусе (ECOG 0–2).

Критерии включения: гистологически подтвержденный рак предстательной железы; прогрессирование мКРРПЖ на фоне проводимой терапии; проведение не менее 4 инъекций Ra-223 (полный или прерванный курс) и не менее 2 циклов ^{177}Lu -ПСМА; наличие данных инструментальной визуализации (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА и/или остеосцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ) до и после каждой линии терапии.

Критерии оценки эффективности: биохимический ответ: снижение уровня ПСА ≥ 50 % от исходного после завершения каждого вида терапии; радио-

логический ответ: по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА (критерии PERCIST: снижение SUVmax ≥ 30 % в таргетных очагах) и/или остеосцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ (сравнение количественных показателей SUVmax и заключений врачей-радиологов); клинический ответ: динамика болевого синдрома по шкале ВАШ, потребность в анальгетиках, оценка по шкале ECOG; токсичность: оценка по CTCAE v5.0 (гематологическая, желудочно-кишечная, почечная, сухость слизистых).

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, медианы и интерквартильного размаха (IQR). Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных. Для оценки связи потенциальных предикторов с ответом на ^{177}Lu -ПСМА была построена множественная логистическая модель, а также выполнена унивариантная логистическая регрессия. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Анализ выполнен с использованием языка Python (библиотеки pandas, scipy, statsmodels).

Результаты

В исследование включено 16 пациентов. Медиана возраста на момент начала терапии Ra-223 – 69,5 года (от 62 до 78 лет). Все пациенты имели мКРРПЖ с костными метастазами (у 10 – множественные остеобластические очаги, у 6 – тотальное поражение скелета, близкое к «суперскану»). Предшествующее лечение включало доцетаксел (94 %), абиратерон (69 %), энзалутамид (63 %). Средний индекс Глисона составил 8 (медиана – 7; диапазон – 6–10). До терапии радием-223 (Ra-223) пациенты получили в среднем 3 линии лечения (от 2 до 5). Медиана наблюдения – 27 мес (интервал от 19,6 до 34,4 мес), минимальный срок наблюдения – 12,5 мес, максимальный – 44 мес.

Терапия Ra-223

Из 16 пациентов 12 получили полный курс (6 инъекций) Ra-223, 3 пациента – 4 инъекции, 1 пациент – 5 инъекций. Причины прерывания: прогрессирование заболевания ($n=3$) и хирургическое вмешательство с последующей сменой тактики ($n=1$). Динамика ПСА представлена в табл. 1.

Радиологическая оценка после терапии Ra-223 (по данным ПЭТ/КТ с ПСМА) показала: частичный ответ – у 1 (6,3 %), стабилизация – у 3 (18,7 %), смешанная динамика – у 2 (12,5 %), прогрессирование – у 10 (62,5 %). У 12 пациентов, получивших все 6 введений Ra-223, были доступны данные ОСГ и ПЭТ/КТ до и после терапии. Положительный эффект и по данным ОСГ, и по ПЭТ/КТ был отмечен только у одного (рис. 1).

У 5 пациентов отмечено частичное совпадение: ОСГ демонстрировала положительную динамику, а ПЭТ/КТ показывала либо стабилизацию, либо на-

Таблица 1/Table 1

Динамика ПСА на фоне терапии Ra-223
PSA levels during Ra-223 therapy

Показатель/Indicator	Значение/Value
Медиана ПСА до Ra-223, нг/мл (IQR)/Median PSA before Ra-223, ng/ml (IQR)	36,1 (14,7–67,4)
Медиана ПСА после Ra-223, нг/мл (IQR)/Median PSA after Ra-223, ng/ml (IQR)	58,5 (21,6–210,8)
Снижение ПСА ≥ 50 %/Decrease in PSA level ≥ 50 %	2 (12,5 %)
Стабилизация ПСА (изменение < 50 %)/PSA stabilization (change < 50 %)	6 (37,5 %)
Рост ПСА ≥ 50 %/Increase in PSA level ≥ 50 %	8 (50,0 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

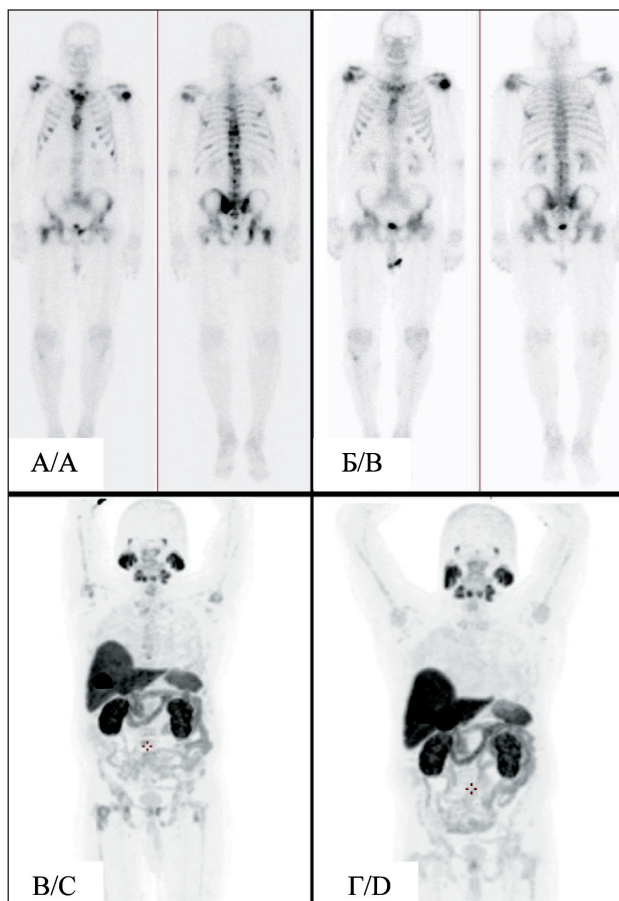


Рис. 1. Динамика заболевания на фоне терапии Ra-223:
 А, Б – скintiграфия скелета до и после 6 введений (передняя и задняя проекции). Определяется снижение остеометаболической активности в большинстве ранее выявленных костных метастазов, новые очаги не определяются; В, Г – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до и после 6 введений. Определяется преимущественно снижение уровня накопления РФП в очагах в костях. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Disease dynamics during Ra-223 therapy.
 А, В – bone scintigraphy before and after 6 injections (anterior and posterior views). Decreased osteometabolic activity in most previously identified bone metastases; no new lesions.
 С, D – ^{18}F -PSMA PET/CT before and after 6 injections. Mainly decreased tracer uptake in bone lesions.
 Note: created by the authors

личие единичных новых очагов на фоне снижения активности в части старых. У 4 пациентов зафиксировано явное расхождение: ОСГ указывала на положительную динамику, тогда как ПЭТ/КТ – на прогрессирование и появление новых очагов. У 2 пациентов была отмечена отрицательная динамика по результатам обоих исследований.

Уровень ПСА до начала терапии Ra-223 варьировал от 2,3 до 598 нг/мл. После завершения терапии Ra-223 средний уровень ПСА вырос до 180,4 нг/мл, достигнув максимального значения > 1000 нг/мл. Медиана времени до биохимического прогрессирования на фоне Ra-223 составила 4,2 мес. Клинический эффект: у 9 (56,3 %) пациентов отмечено уменьшение болевого синдрома (снижение на 2–4 балла по ВАШ), у 5 – без динамики, у 2 – усиление болей.

Терапия ^{177}Lu -ПСМА после Ra-223

Временной интервал между окончанием терапии радием-223 и началом лечения ^{177}Lu -ПСМА в среднем составлял 4 мес (стандартное отклонение – 4,1 мес). Медиана этого интервала равнялась 2,2 мес (межквартильный диапазон: от 1,6 до 4,5 мес), при минимальном перерыве в 1 мес и максимальном – 15 мес. Динамика ПСА представлена в табл. 2.

У большинства пациентов (68,8 %) достигнут значимый биохимический ответ. Максимальное снижение ПСА с 7,2 до 0,078 нг/мл. У пациентов, не ответивших на терапию Ra-223, также отмечен ответ на ^{177}Lu -ПСМА (например, Пациент Б.: рост ПСА на Ra-223 с 56,9 до 326,9 нг/мл, после 4 циклов ^{177}Lu -ПСМА снижение до 1,5 нг/мл. Пациент З.: рост ПСА на Ra-223 с 53,4 до 413,3 нг/мл, после 6 циклов ^{177}Lu -ПСМА снижение до 15,2 нг/мл).

Радиологическая оценка после терапии ^{177}Lu -ПСМА (по данным ПЭТ/КТ с ПСМА): частичный ответ – у 9 (56,3 %), стабилизация процесса – у 5 (31,3 %), смешанная динамика – у 1 (6,3 %), прогрессирование заболевания – у 1 (6,3 %).

Тяжелая гематологическая токсичность (III степень) наблюдалась у 4 пациентов и была купирована трансфузиями или коррекцией дозы. У 3 пациентов отмечена ксеростомия и ксерофтальмия после 4–5 курсов ^{177}Lu -ПСМА (1–2 степени), информация представлена в табл. 3.

Таблица 2/Table 2

Динамика ПСА на фоне терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА
PSA dynamics during ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy

Показатель/Indicator	Значение/Value
Медиана ПСА до ¹⁷⁷ Lu-ПСМА, нг/мл (IQR)/Median PSA before ¹⁷⁷ Lu-PSMA, ng/ml (IQR)	130,5 (34,5–207,8)
Медиана ПСА после ¹⁷⁷ Lu-ПСМА, нг/мл (IQR)/Median PSA after ¹⁷⁷ Lu-PSMA, ng/ml (IQR)	15,9 (2,5–130,1)
Снижение ПСА ≥50 %/Decrease in PSA ≥50 %	11 (68,8 %)
Снижение ПСА ≥90 %/Decrease in PSA ≥90 %	6 (37,5 %)
Стабилизация ПСА (изменение <50 %)/PSA stabilization (<50 % change)	3 (18,8 %)
Рост ПСА ≥50 %/PSA growth ≥50 %	2 (12,5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Нежелательные явления
Adverse events

Вид токсичности/Type of toxicity	Метод лечения/Type of treatment	
	Ra-223	¹⁷⁷ Lu-ПСМА
Анемия I–II ст./Anemia Grade 1–2	7 (43,8 %)	9 (56,3 %)
Анемия III ст./Anemia Grade 3	1 (6,3 %)	2 (12,5 %)
Тромбоцитопения I–II ст./Thrombocytopenia Grade 1–2	5 (31,3 %)	6 (37,5 %)
Тромбоцитопения III ст./Thrombocytopenia Grade 3	–	1 (6,3 %)
Нейтропения I–II ст./Neutropenia Grade 1–2	3 (18,8 %)	5 (31,3 %)
Тошнота I–II ст./Nausea Grade 1–2	2 (12,5 %)	1 (6,3 %)
Сухость во рту/глаз/Dry mouth/eyes	–	3 (18,8 %)
Утомляемость I ст./Fatigue Grade 1	4 (25,0 %)	5 (31,3 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Сравнение групп в зависимости от ответа на ¹⁷⁷Lu-ПСМА
Comparison of groups according to response to ¹⁷⁷Lu-PSMA

Показатель/ Parameter	Неотвтившие/ Non-responders (n=6)	Отвтившие/ Responders (n=10)	P
Возраст, медиана (IQR)/Age, median (IQR)	68,5 (65,5–70,5)	72,5 (69–75)	0,114
Интервал Ra/Lu, мес, медиана (IQR)/ Ra/Lu interval, months, median (IQR)	2,38 (2,0–3,5)	1,77 (1,5–2,3)	0,22
ПСА до Ra-223, нг/мл, медиана (IQR)/ PSA before Ra-223, ng/mL, median (IQR)	21,1 (13,5–50,6)	55,2 (22,2–75,5)	0,058
ПСА до ¹⁷⁷ Lu-ПСМА, нг/мл, медиана (IQR)/ PSA before ¹⁷⁷ Lu-PSMA, ng/mL, median (IQR)	129 (48–210)	142 (31–207)	0,635
Полный курс Ra-223/Complete course of Ra-223	5 (42 %)	7 (58 %)	1
Промежуточная терапия/Intermediate therapy	1 (33 %)	2 (67 %)	1
Комбинация с энзалутамидом/Combination with enzalutamide	0	4 (100 %)	0,233
Ответ на Ra-223/Response to Ra-223	2 (67 %)	1 (33 %)	0,62

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Пациенты, достигшие биохимического ответа на ¹⁷⁷Lu-ПСМА (снижение ПСА ≥50 %, n=10), и неотвтившие (n=6) сравнивались по основным характеристикам (табл. 4). Медиана интервала для всей когорты составила 2,0 мес (IQR 1,6–4,5). У ответивших медиана интервала – 1,77 мес, у неотвтивших – 2,38 мес (p=0,22); 8 из 10 ответивших имели интервал менее 2,5 мес, однако два пациента

с длительным интервалом (15 и 8,3 мес) также достигли ответа. Число предшествующих линий до Ra-223 у ответивших – медиана 3, у неотвтивших – 3,5–4, p=0,235. Пациенты с ≥5 линиями не ответили на ¹⁷⁷Lu-ПСМА (2 пациента). Промежуточная терапия между радионуклидными методами (3 пациента) не ограничила ответа на последующую РНТ ¹⁷⁷Lu-ПСМА. Пациенты с диффузным по-

ражением костного мозга (n=4) имели сравнимый биохимический ответ (ответили 3 из 4), но более высокую частоту гематологической токсичности (75 vs 42 %).

Для иллюстрации гетерогенности ответа приведем несколько показательных случаев.

Пациент Д. (выраженный ответ). 75 лет, радикальная простатэктомия по поводу РПЖ II ст. (T2cN0M0) выполнена в 2013 г., Глисон 7(3 + 4). Прогрессирование: метастазы в костях в 2022 г., проведено 9 курсов доцетаксела. С октября 2023 г. по февраль 2024 г. получил 5 инъекций Ra-223 с нестабильной динамикой ПСА (5,6–10,6 нг/мл). Далее гемиламинэктомия с декомпрессией нервного корешка и восстановительный период в течение 2 мес. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА после Ra-223 – разнонаправленная динамика (появление очага в правом надпочечнике, парааортальном лимфоузле). Начат прием энзалутамида. Затем 4

курса ^{177}Lu -ПСМА на фоне энзалутамида, интервал между линиями РНТ 3,5 мес. ПСА снизился с 7,2 до 0,078 нг/мл (рис. 2, 3).

Пациент М. (умеренный ответ). 65 лет, мКРРПЖ IV ст. (T3bN1M1b), Глисон 7(4 + 3). После орхэктомии (2022), 6 курсов доцетаксела и ДЛТ на кости таза – прогрессирование. На фоне 4 курсов радия-223 отмечен дальнейший рост ПСА (с 598 до >1000 нг/мл), но снижение ЩФ с 729 до 583 Ед/л. Выявлено прогрессирование по данным ПЭТ/КТ. После 6 курсов ^{177}Lu -ПСМА в комбинации с энзалутамидом – снижение ПСА до 42,9 нг/мл, уменьшение болевого синдрома, частичный ответ по ПЭТ/КТ (рис. 4).

Пациент У. (прогрессирование). 75 лет, РПЖ IV ст. (T3bN1M1b) с 2019 г., Глисон 7(3 + 4). 6 курсов доцетаксела. Прогрессирование. Апалутамид (снижение ПСА с 320 до 18,5 нг/мл). 7 курсов кабизитаксела. Энзалутамид (прогрессирование: ПСА

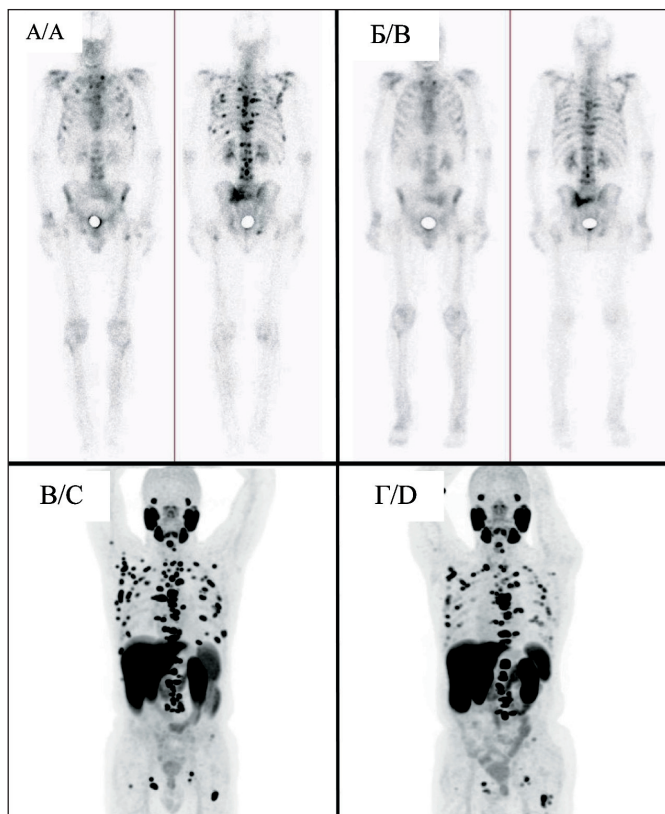


Рис. 2. Динамика заболевания на фоне терапии Ra-223:

А, Б – скintiграфия скелета до и после 5 введений (передняя и задняя проекции). Определяется снижение остеометаболической активности в большинстве ранее выявленных костных метастазов, новые очаги не определяются; В, Г – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до и после 5 введений.

Определяется разнонаправленная динамика уровня накопления РФП в очагах в костях, на фоне уплотнения структуры и увеличения размеров бластических очагов по КТ, появление активного образования в правом надпочечнике, в парааортальном лимфоузле на уровне Th6.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Disease dynamics during Ra-223 therapy. А, В – bone scintigraphy before and after 5 injections (anterior and posterior views). Decreased osteometabolic activity in most previously identified bone metastases; no new lesions. С, D – ^{18}F -PSMA PET/CT before and after 5 injections. Mixed response: decreased tracer uptake in some bone lesions, but sclerosis and enlargement of some blastic lesions on CT; new active lesion in the right adrenal gland and para-aortic lymph node at Th6 level. Note: created by the authors

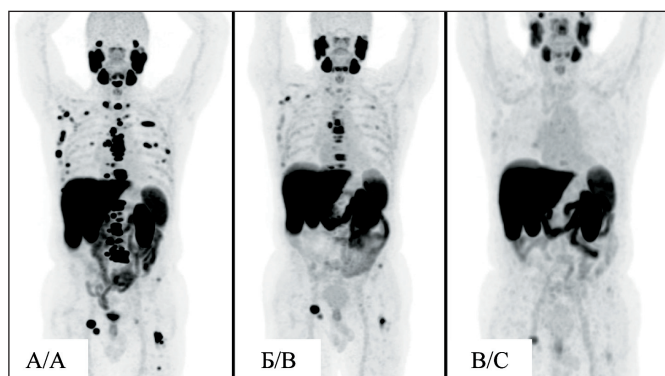


Рис. 3. Динамика заболевания на фоне терапии

^{177}Lu -ПСМА по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА:

А – до начала терапии; Б – после 2-го курса; В – после 4-го курса. Полный регресс накопления в большинстве костных очагов, регресс изменений в надпочечнике и лимфоузле.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Disease dynamics during ^{177}Lu -PSMA therapy on ^{18}F -PSMA PET/CT. А – before therapy; В – after 2 cycles; С – after 4 cycles. Complete regression of uptake in most bone lesions, regression of adrenal and lymph node involvement. Note: created by the authors

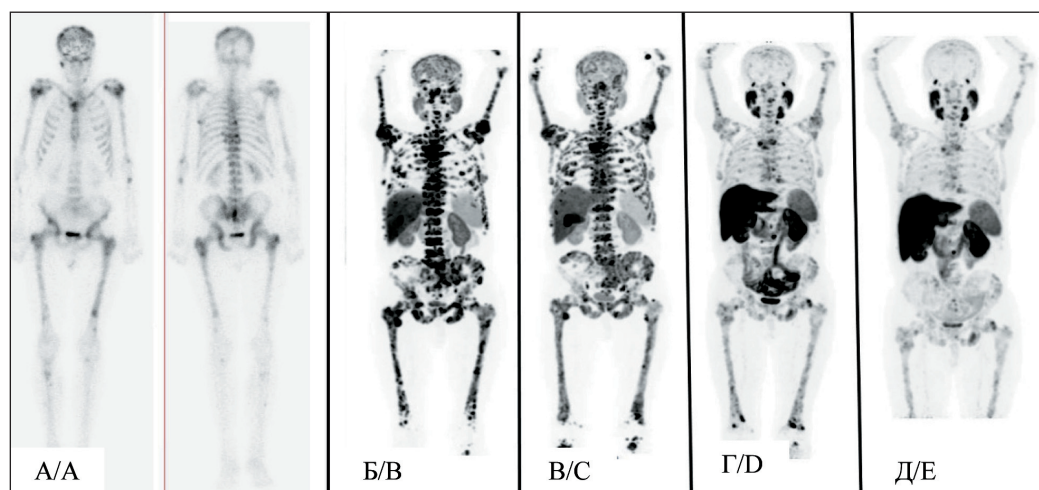


Рис. 4. Динамика заболевания на фоне терапии: А – сканирование скелета до начала терапии Ra-223 (суперскан), сканирование после терапии не было выполнено; Б, В – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до и после 4 введений Ra-223. Отмечается увеличение опухолевой активности в тазовых, забрюшинных и надключичных лимфоузлах, снижение опухолевой активности в предстательной железе и большей части костных очагов; В, Г, Д – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до ^{177}Lu -ПСМА (В), после 2-го курса (Г), после 4-го курса (Д) появились шейные лимфоузлы справа с умеренным уровнем накопления РФП, снижение уровня накопления РФП в костных очагах. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Disease dynamics during therapy. А – bone scintigraphy before Ra-223 (superscan); post-therapy scan not available. В, С – ^{18}F -PSMA PET/CT before and after 4 Ra-223 injections. Increased tumor activity in pelvic, retroperitoneal, and supraclavicular lymph nodes; decreased activity in the prostate and most bone lesions. D, E, F – ^{18}F -PSMA PET/CT before ^{177}Lu -PSMA (D), after 2 cycles (E), after 4 cycles (F): new right cervical lymph nodes with moderate uptake, decreased uptake in bone lesions.

Note: created by the authors

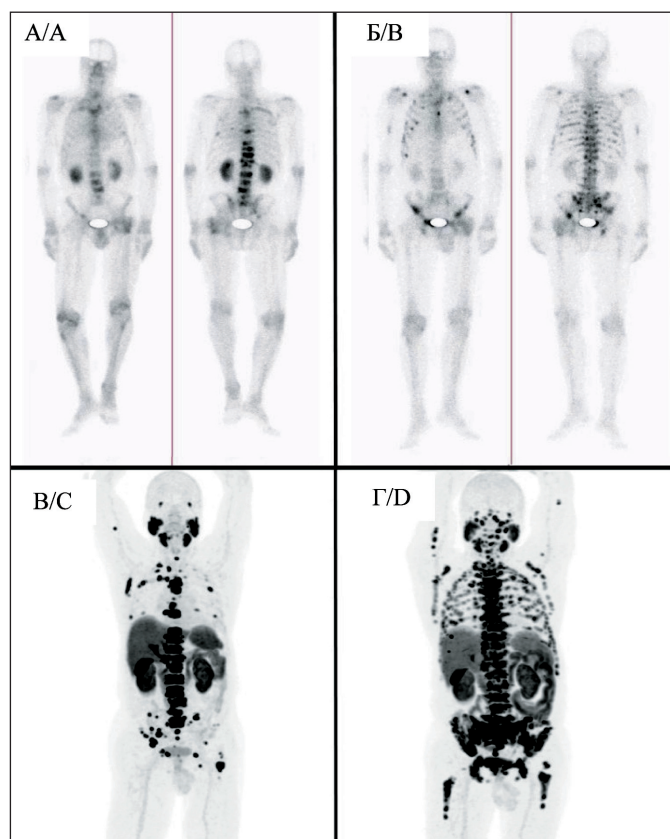


Рис. 5. Динамика заболевания на фоне терапии Ra-223:

А, Б – сканирование скелета до и после 6 введений (передняя и задняя проекции). Определяется снижение остеометаболической активности, появление новых очагов; В, Г – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА до и после 6 введений. Определяется увеличение количества очагов и уровня накопления РФП в предстательной железе, появление лимфоузлов наружной подвздошной области слева, забрюшинных и внутригрудных с повышенным накоплением РФП, появление уплотнений в легких с повышенным накоплением РФП, увеличение количества очагов в костях. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Disease dynamics during Ra-223 therapy.

А, В – bone scintigraphy before and after 6 injections (anterior and posterior views). Decreased osteometabolic activity, appearance of new lesions. С, D – ^{18}F -PSMA PET/CT before and after 6 injections. Increased number of lesions and tracer uptake in the prostate; new left external iliac, retroperitoneal, and intrathoracic lymph nodes with increased uptake; new lung nodules with increased uptake; increased number of bone lesions. Note: created by the authors

с 30 до 70 нг/мл). На фоне терапии Ra-223 – рост ПСА с 99 до 533 нг/мл, по остеосцинтиграфии – смешанная динамика (снижение активности в большинстве ранее выявленных очагов, появление новых), по ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА – прогрессирова-

ние. На фоне терапии ^{177}Lu -ПСМА после 5 курсов – снижение ПСА до 16,7 нг/мл, но затем прогрессирование (рост до 56,2 нг/мл, появление новых очагов в легких и средостении по данным ПЭТ/КТ) (рис. 5, 6).

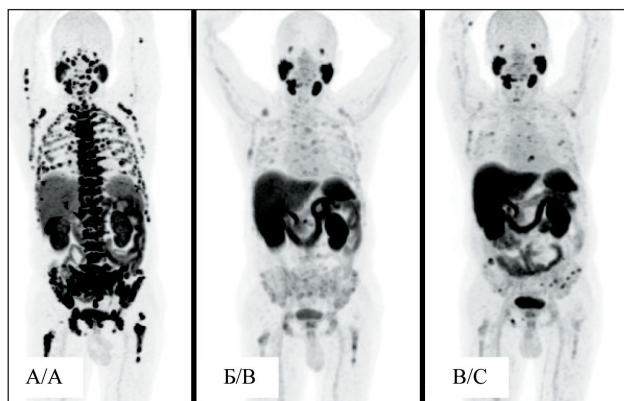


Рис. 6. Динамика заболевания на фоне терапии ^{177}Lu -ПСМА по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА: А – до начала терапии; Б – после 2-го курса – регрессия опухолевых изменений в обоих легких, внутригрудных, забрюшинных и тазовых лимфоузлах; выраженное снижение уровня накопления ^{18}F -ПСМА в костях (накопление РФП в части очагов не превышает фоновое) и в предстательной железе; В – после 4-го курса – стабилизация (с тенденцией к росту) уровня активности РФП в предстательной железе, разновекторная динамика изменений в костях со значительным увеличением уровня активности ^{18}F -ПСМА в части очагов.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Disease dynamics during ^{177}Lu -PSMA therapy on ^{177}F -PSMA PET/CT. A – before therapy; B – after 2 cycles: regression of tumor lesions in both lungs, intrathoracic, retroperitoneal, and pelvic lymph nodes; marked decrease of ^{18}F -PSMA uptake in bones (uptake in some lesions not exceeding background) and in the prostate; C – after 4 cycles: stabilization (with a tendency to increase) of tracer activity in the prostate, mixed changes in bones with a significant increase of ^{177}F -PSMA uptake in some lesions. Note: created by the authors

Обсуждение

В настоящем одноцентровом ретроспективном исследовании мы оценили эффективность и безопасность последовательного применения радия-223 (Ra-223) и ^{177}Lu -ПСМА у 16 пациентов с мКРПДЖ в клинической практике. Полученные данные позволяют предположить, что данная стратегия может быть эффективной: биохимический ответ (снижение ПСА $\geq 50\%$) на терапию ^{177}Lu -ПСМА достигнут у 68,8 % больных, радиологический ответ – у 56,3 %. Профиль безопасности оказался приемлемым, с частотой тяжелой (III степени) гематологической токсичности 12,5 %, что сопоставимо с регистрационными исследованиями.

Наши результаты согласуются с данными исследования RALU, где частота биохимического ответа на лечение ^{177}Lu -ПСМА после Ra-223 составила 42 % [3], и с исследованием VISION, в котором снижение ПСА на $\geq 50\%$ наблюдалось у 46 % пациентов в подгруппе после химиотерапии [2]. Несколько более высокий уровень ответа в нашей когорте может объясняться меньшей долей пациентов с висцеральными метастазами и более ранним началом терапии ^{177}Lu -ПСМА (медиана интервала после Ra-223 – 2,2 мес). Кроме того, в нашем исследовании 94 % пациентов ранее по-

лучали доцетаксел, что соответствует популяции VISION.

Важным наблюдением является отсутствие перекрестной резистентности между двумя радиофармпрепаратами. У 7 из 10 пациентов, у которых на фоне Ra-223 отмечалось прогрессирование (рост ПСА $\geq 50\%$ и/или радиологическое прогрессирование), последующая терапия ^{177}Lu -ПСМА привела к значимому биохимическому ответу. Это подтверждает гипотезу о различных механизмах действия: Ra-223 как альфа-излучатель индуцирует нерепарируемые двунитевые разрывы ДНК преимущественно в остеобластическом микроокружении костных метастазов [1], тогда как ^{177}Lu -ПСМА напрямую нацелен на ПСМА-позитивные опухолевые клетки независимо от их локализации. Полученные данные согласуются с выводами исследования RALU и подчеркивают биологическую обоснованность последовательного применения этих агентов [3, 4].

Интересно, что у половины пациентов наблюдалось несоответствие между динамикой ПСА, данными остеосцинтиграфии и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА после терапии Ra-223 . Это подчеркивает ограниченность каждого метода в отдельности и важность комплексной визуализации для оценки истинного эффекта терапии. Возможно, снижение остеобластической активности на фоне Ra-223 не всегда сопровождается адекватным противоопухолевым эффектом, что требует переключения на ПСМА-таргетную терапию при первых признаках диссоциации ответа.

Вопрос оптимального интервала между окончанием Ra-223 и началом ^{177}Lu -ПСМА остается дискуссионным. В нашем исследовании медиана интервала составила 2,2 мес, причем у 8 из 10 ответивших интервал был менее 2,5 мес. В то же время у 2 пациентов с длительными интервалами (8,3 и 15 мес) также получен выраженный ответ, что согласуется с данными RALU, где не выявлено различий в эффективности при интервале менее или более 6 мес [3]. Эти наблюдения позволяют предположить, что решение о переходе на ^{177}Lu -ПСМА должно приниматься на основе клинических и радиологических признаков прогрессирования, а не жестких временных ограничений. Близкие выводы сделаны в исследовании FRAMCAP, где медиана интервала (15 мес) также не оказывала негативного влияния на выживаемость [6].

Анализ прогностических факторов не выявил значимых различий между ответившими и не ответившими на терапию ^{177}Lu -ПСМА, что, вероятно, связано с небольшим размером выборки. Пациенты с 5 и более линиями предшествующей терапии ($n=2$) не ответили на терапию ^{177}Lu -ПСМА, что согласуется с данными мультицентрового анализа G. Giannini et al. [7], где большее число предшествующих линий терапии ассоциировалось с худшими исходами. Эти наблюдения подчеркива-

ют важность своевременного применения радиолигандной терапии до развития множественной лекарственной устойчивости.

Особого внимания заслуживает подгруппа пациентов с диффузным поражением костного мозга (паттерн «суперскан», $n=4$). Несмотря на то, что исследование VISION исключало таких больных из соображений безопасности, в нашей когорте у троих из четырех наблюдался биохимический ответ на терапию ^{177}Lu -ПСМА. При этом гематологическая токсичность любой степени наблюдалась у всех пациентов ($n=4$), а тяжелая анемия (III степени) – у двух, что потребовало трансфузионной поддержки. Эти результаты согласуются с недавним консенсусным заявлением SNMMI, допускающим проведение ПСМА-терапии у пациентов с диффузным поражением костного мозга при условии тщательного мониторинга и готовности к сопроводительной терапии [4, 9]. Таким образом, отказ от лечения у этой тяжелой категории пациентов не всегда оправдан, однако требует повышенной осторожности в отношении миелотоксичности.

Безопасность последовательной терапии в нашем исследовании была приемлемой. Частота анемии III степени (12,5 %) практически идентична таковой в исследовании VISION (13 %) и исследовании RALU (15 %) [2, 3]. Ксеростомия, характерное нежелательное явление ^{177}Lu -ПСМА, наблюдалась у 18,8 % пациентов, что соответствует ожидаемой частоте (20–30 %), и в основном ограничивалась I–II степенью тяжести. Важно, что предшествующее облучение костного мозга Ra-223 не привело к кумулятивной миелосупрессии, требующей отмены терапии, что подтверждает выводы исследования RALU и других работ [3, 5, 7].

Интерес представляет сочетание ^{177}Lu -ПСМА с энзалутамидом у 4 пациентов. У всех достигнут

биохимический ответ, причем у 2 – значительный (снижение ПСА >90 %). Это согласуется с экспериментальными данными о повышении экспрессии ПСМА под действием ингибиторов андрогеновых рецепторов, что может потенцировать эффект радиолигандной терапии. Хотя наше наблюдение требует подтверждения в более крупных исследованиях, оно поддерживает концепцию комбинированных подходов, изучаемых, в частности, в протоколе ENZA-p [10].

Работа имеет ряд ограничений, присущих ретроспективным одноцентровым исследованиям: небольшой размер выборки, отсутствие контрольной группы, гетерогенность предшествующего лечения и сроков наблюдения. Отсутствие данных по общей выживаемости не позволяет сопоставить наши результаты с крупными исследованиями, однако оценка вторичных конечных точек (биохимический ответ, радиологический ответ) соответствует современным рекомендациям. Несмотря на указанные ограничения, представленная работа дополняет ограниченную базу данных по последовательному применению Ra-223 и ^{177}Lu -ПСМА в реальной клинической практике и подчеркивает важность индивидуального подхода к лечению пациентов с мКРПЖ.

Заключение

Последовательная терапия Ra-223 и ^{177}Lu -ПСМА у пациентов с мКРПЖ в настоящем исследовании демонстрирует высокую эффективность (68,8 % биохимического ответа) и приемлемый профиль безопасности, в том числе у пациентов с прогрессированием при терапии Ra-223. Полученные данные позволяют задуматься о целесообразности использования данной терапевтической стратегии в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosá S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johansson D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland Ø.S., Sartor O.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(3): 213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
2. 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.
3. 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., Kurtinec 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. Erratum in: *J Nucl Med*. 2024; 65(4): 650.
4. Jadvar H. Sequential and Combination Therapies of $^{223}\text{RaCl}_2$ and Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy. *J Nucl Med*. 2023; 64(12): 1932–33. doi: 10.2967/jnumed.123.266427.
5. Baumgarten J., Groener D., Nguyen Ngoc C., Mader N., Chaurasia M., Davis K., Wichert J., Chun F.K.H., Tselis N., Happel C., Grünwald F.,

Sabet A. Safety and Efficacy of ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy Shortly after Failing ^{223}Ra -Dichloride. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3): 557. doi: 10.3390/cancers14030557.

6. Wenzel M., Theissen L., Groener D., Kriegmair M., Graefen M., Maurer T., Salomon G., Hoeh B., Siech C., Banek S., Chun F.K.H., Mandel P. Cancer-control outcomes of Radium-223-pretreated lutetium-177-PSMA Radioligand vs. Radium-223-naïve mCRPC patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025; 52(11): 4025–32. doi: 10.1007/s00259-025-07256-5.

7. Giannini G., Kafka M., Neuwirt H., Artamonova N., Santo G.D., Virgolini I., Dotzauer R., Deiss E., Paffenholz P., Heidenreich A., Rasul S., Tsaur L., Rausch S., Einspieler H., la Fougère C., Trautwein N.F., Zattoni F., Sepulcri M., Heidegger I. Safety and Efficacy of ^{177}Lu -PSMA Therapy Following ^{223}Ra Treatment: A Retrospective Multinational Real-World Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2025; 23(1): 102260. doi: 10.1016/j.clgc.2024.102260.

8. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Пронин А.И. Отечественный радиофармацевтический препарат Радия хлорид, ^{223}Ra : первый год применения в России. Реальная практика, эффективность и профиль безопасности. Возможности комбинированной терапии. *Онкоурология*. 2025; 21(4): 15–23. [Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Pronin A.I. Russian radiopharmaceutical radium chloride, ^{223}Ra : first year of use in Russia. Real practice, efficacy, and safety profile. Possibilities of combination therapy. *Cancer Urology*. 2025; 21(4): 15–23. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2025-21-4-15-23. EDN: KFVEVR.

9. Hope T.A., Antonarakis E.S., Bodei L., Calais J., Iravani A., Jacene H., Koo P.J., Morgans A.K., Osborne J.R., Tagawa S.T., Taplin M.E., Sartor O., Morris M.J. SNMMI Consensus Statement on Patient Selection

and Appropriate Use of ^{177}Lu -PSMA-617 Radionuclide Therapy. J Nucl Med. 2023; 64(9): 1417–23. doi: 10.2967/jnumed.123.265952.

10. Emmett L., Subramaniam S., Crumbaker M., Joshua A.M., Sandhu S., Nguyen A., Weickhardt A., Lee S.T., Ng S., Francis R.J., Goh J.C., Pattison D.A., Tan T.H., Kirkwood I.D., Gedye C., Rutherford N.K., Kumar A.S.R., Pook D., Ramdave S., Nadebaum D.P., Voskoboinik M., Redfern A.D., Macdonald W., Krieger L., Schembri G., Chua W., Lin P., Horvath L., Bastick P., Butler P., Zhang A.Y., McJannett M., Thomas H., Langford A., Hofman M.S., Martin A.J., Davis I.D., Stockler M.R.;

ENZA-p Trial Investigators; Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Overall survival and quality of life with [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): secondary outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2025; 26(3): 291–99. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00009-9.

Поступила/Received 24.03.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 19.05.2026

Принята к публикации/Accepted 17.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Николаева Екатерина Андреевна, радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7954-2560.

Синельников Матвей Михайлович, клинический ординатор отделения радионуклидной диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0003-8999-1217.

Крылов Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8476-7879.

Рыжков Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9571-801X.

Долгушин Борис Иванович, доктор медицинских наук, академик РАН, директор, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7185-7165.

ВКЛАД АВТОРОВ

Николаева Екатерина Андреевна: разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи.

Синельников Матвей Михайлович: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Крылов Александр Сергеевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование.

Рыжков Алексей Дмитриевич: общее руководство проектом, научное редактирование.

Долгушин Борис Иванович: общее руководство проектом, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, Radiologist, Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7954-2560.

Matvey M. Sinelnikov, MD, Clinical Resident, Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0003-8999-1217.

Alexander S. Krylov, MD, PhD, Radiologist, Head of the Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8476-7879.

Alexey D. Ryzhkov, MD, DSc, Leading Researcher, Radiologist, Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Roentgenology and Radiology, Russian

Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9571-801X.

Boris I. Dolgushin, MD, DSc, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Roentgenology and Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7185-7165.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina A. Nikolaeva: study concept and design, data collection and processing, manuscript writing.

Matvey M. Sinelnikov: collection of research material, data collection and processing.

Alexander S. Krylov: critical revision with valuable intellectual input, editing.

Alexey D. Ryzhkov: general project guidance, scientific editing.

Boris I. Dolgushin: general project guidance, critical revision with valuable intellectual input.

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

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Voluntary informed consent

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