

## РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

УДК 616-006.6:616.65:615.849:539.1.047

### РАДИОЛИГАНДНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2022 г. Е. Р. Немцова<sup>1,\*</sup>, А. А. Панкратов<sup>1</sup>, Н. Б. Морозова<sup>1</sup>, В. К. Тищенко<sup>1</sup>, В. М. Петриев<sup>1</sup>,  
В. В. Крылов<sup>1</sup>, П. В. Шегай<sup>1</sup>, С. А. Иванов<sup>1</sup>, А. Д. Каприн<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

\*E-mail: nemtz@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.07.2021 г.

После доработки 10.11.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Во всем мире рак предстательной железы является огромной социальной и медицинской проблемой, занимая пятое место в общей структуре онкологической заболеваемости и второе место — в структуре заболеваемости и смертности, вызванной онкологическими заболеваниями у мужчин, и лидирует по темпам прироста. Андроген-депривационная терапия недостаточно эффективна при лечении больных метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), что обуславливает актуальность поиска новых методов лечения. Активно развивается радиолигандная терапия (РЛТ) больных мКРРПЖ с использованием низкомолекулярных лигандов, высокоаффинных в отношении простат-специфического мембранного антигена (PSMA), меченных  $\beta$ - и  $\alpha$ -излучающими изотопами. Перспективным радиофармпрепаратом является конъюгат  $^{177}\text{Lu}$  с лигандом PSMA-617 ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617). При распаде изотоп  $^{177}\text{Lu}$  испускает не только  $\beta$ -частицы, но и  $\gamma$ -лучи, что позволяет использовать его как в терапии, так и в диагностике злокачественных новообразований методом SPECT. Препарат  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 в настоящее время находится на различных фазах клинических испытаний в мире, однако пока он не зарегистрирован. Большинство центров используют стандартную активность 6–7.5 ГБк/цикл (6–8 нед между циклами), которая вызывает менее 10% серьезных нежелательных явлений (преимущественно гематологических). Анемия и тромбоцитопения 3-й степени развиваются примерно у 10% больных, 1–2-й степени — у 66% и транзиторная тошнота 1–2-й степени — у 48% больных. Отмечен положительный эффект РЛТ: уменьшение боли — у 33–70% больных, улучшение качества жизни — у 60%, повышение статуса Карновского — у 74%. Биохимический ответ после РЛТ выявлялся у более половины больных, среди них у 45% PSA снижался более чем на 50%, причем в большинстве случаев — после первого курса, частичный ответ по данным методов визуализации наблюдался у более трети больных.

**Ключевые слова:** радиолигандная терапия, радионуклиды, метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы, простат-специфический мембранный антиген

**DOI:** 10.31857/S0869803122020072

Рак предстательной железы (РПЖ) является огромной социальной и медицинской проблемой, занимая пятое место в общей структуре онкологической заболеваемости и второе место — в структуре заболеваемости и смертности, вызванной онкологическими заболеваниями у мужчин, как в России, так и в мире [1–3]. Более чем у 40% больных диагностируются местнораспространенные и метастатические формы РПЖ. Известно, что 5-летняя выживаемость при локальных формах заболевания составляет 99–100%, однако этот показатель драматически снижается до 30% у больных с метастатическим РПЖ [2]. Большинство смертей обусловлено наличием именно метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ).

Изучение механизмов развития РПЖ показало, что важную роль в инициации и прогрессировании заболевания играют андрогенные рецепторы (АР) независимо от того, является ли процесс локализованным, кастрат-резистентным или метастатическим [4, 5]. Доказательством этого служит эффективность андроген-депривационной терапии (АДТ) не только у нелеченых больных, но также при проведении второй линии терапии больных при наличии кастрат-резистентного заболевания. Однако дальнейшие исследования выявили, что существуют конститутивно активные варианты АР, которые не зависят от андрогена, и что у АР существует способность передавать сигнал в цитоплазме независимо от транскрипционной активности (не геномная передача сигнала).

Таким образом, актуальны исследования, направленные на поиск и разработку новых способов ингибирования АР как АДТ, так и воздействиями с другими механизмами действия.

В настоящее время для терапии мКРРПЖ используют, как правило, шесть препаратов, способствующих увеличению общей продолжительности жизни [6, 7]: лечение начинают цитостатиками — доцетакселом [8], а в случае устойчивости к этому препарату кабазитакселом [9, 10], затем добавляют антиандрогены — абиратерон [11] и/или энзалутамид [12, 13], в случае неэффективности продолжают лечение сипулейцелом-Т [14], а для воздействия на костные метастазы —  $^{223}\text{Ra}$  [15].

Доцетаксел [8] и кабазитаксел [10] — полусинтетические цитостатические лекарственные средства растительного происхождения из группы таксанов. Активные вещества препаратов способствуют накоплению тубулина в микротрубочках, что препятствует их распаду и, в свою очередь, приводит к нарушению фазы митоза и межфазных процессов в опухолевых клетках. Кабазитаксел проявляет активность даже в случае развития резистентности к доцетакселу [9]. Химиотерапия доцетакселом и кабазитакселом, как правило, сопровождается побочными эффектами, но увеличивает общую продолжительность жизни больных на несколько месяцев [16].

Абиратерона ацетат — селективный, необратимый ингибитор продуктов гена *CYP 17* — стимулятора биосинтеза андрогенов. Препарат блокирует не только эндокринный синтез андрогенов в яичках и надпочечниках, но и интракринный синтез тестостерона непосредственно опухолевыми клетками из холестерина, что характерно на этапе мКРРПЖ [11].

Энзалутамид — антиандроген второго поколения, который блокирует все три этапа сигнального пути в опухолевой клетке — связывание андрогенов с АР, транслокацию АР в ядро, связывание АР с ДНК и активацию транскрипции [12, 13].

Абиратерон и энзалутамид влияют непосредственно на андрогенную ось и умеренно увеличивают продолжительность жизни больных, однако их эффективность ограничена во времени из-за развития резистентности.

Сипулейцел-Т и  $^{223}\text{Ra}$ , лекарственные агенты с другими механизмами противоопухолевого действия, способны контролировать опухолевый рост при неэффективности антиандрогенной терапии.

Сипулейцел-Т — вакцина, приготовленная из собственных антигенпрезентирующих клеток пациента [14].

$^{223}\text{Ra}$  — таргетный радиофармпрепарат (РФП),  $\alpha$ -излучающий изотоп щелочноземельного металла радия, который фокусируется избиратель-

но на активных участках ремоделирования кости, нацеливаясь, таким образом, на костные метастатические очаги [15, 17]. Лечение диффузных или сопровождающихся выраженным болевым синдромом костных метастазов с использованием изотопа  $^{223}\text{Ra}$ , несмотря на то, что при этом не происходит воздействия на метастатические очаги в лимфатических узлах или висцеральных органах, также увеличивает продолжительность жизни больных примерно на 4 мес. [17].

Однако, несмотря на определенные успехи в лечении мКРРПЖ, заболеваемость продолжает расти, и ожидаемая продолжительность жизни больных не превышает 20 мес., что обуславливает актуальность совершенствования методов терапии.

### PSMA-НАПРАВЛЕННАЯ РАДИОЛИГАНДНАЯ ТЕРАПИЯ

В последнее десятилетие активное развитие получили исследования в области радиолигандной терапии (РЛТ) больных мКРРПЖ с использованием лигандов, обладающих высокой аффинностью в отношении простат-специфического мембранного антигена (prostate-specific membrane antigen — PSMA), меченных  $\beta$ - и  $\alpha$ -излучающими изотопами [18]. Исследования были стимулированы успехами РЛТ больных метастатическими нейроэндокринными опухолями [19] и, особенно, разработкой диагностического метода ПЭТ/КТ с лигандами к PSMA, меченными галлием-68 [20, 21]. Высокая эффективность и специфичность диагностики низкодифференцированного рака простаты явилась клиническим подтверждением перспективности использования PSMA в качестве мишени не только для диагностических радиофармпрепаратов, но и для терапевтических, а также для тераностики — метода, сочетающего диагностические и терапевтические возможности при использовании одного лиганда, но различных радионуклидов.

PSMA (фолат гидролаза I или глутамат карбоксипептидаза II — названия, характеризующие ферментативную активность, не используются в онкологии) — хорошо охарактеризованный поверхностный клеточный маркер РПЖ [22, 23]. Это трансмембранный гликопротеин 2-го типа, содержащий 750 аминокислотных остатков (молекулярная масса 100–120 кДа) с двумя мономерами и внутриклеточным, трансмембранным и внеклеточным доменами [22].

Экспрессия PSMA наиболее выражена в клетках аденокарциномы предстательной железы и прямо коррелирует со стадией опухолевого процесса и ранним рецидивированием, резко увеличиваясь при прогрессировании злокачественного процесса и достигая максимума в метастатиче-

ских гормоно-резистентных опухолях [24, 25]. Показано, что PSMA сверхэкспрессирован примерно в 90–100% первичных очагов и метастазов в лимфатические узлы и кости [26]. Помимо малигнизированных клеток предстательной железы, гликопротеин продуцируется в эндотелиальных клетках вновь образованных сосудов большинства солидных опухолей, что обуславливает наличие еще одной мишени для PSMA-опосредованной таргетной терапии – монослойный эндотелиум в опухолях. Помимо опухолевых клеток PSMA присутствует в ряде нормальных тканей различных органов: предстательной железы, тонкого кишечника, центральной нервной системы, проксимальных почечных канальцев, слюнных и слезных желез [27, 28]. Эти PSMA-экспрессирующие органы захватывают практически все PSMA-направленные лиганды, что создает определенные трудности при лечении больных со злокачественным процессом вследствие индукции токсических реакций, особенно в почках и слюнных железах, и требует профилактических и терапевтических мероприятий для снижения их интенсивности.

PSMA ферментативно активен в гомодимерной форме. Важным свойством PSMA является его способность конститутивно и быстро интернализироваться. При связывании лиганда PSMA подвергается клатрин-опосредованному эндоцитозу, обеспечивая тем самым проникновение связавшегося с ним лекарственного средства в клетку [29]. Соответственно при связывании с радиомеченным лигандом происходит прямое включение излучающего элемента в опухолевую клетку [30].

Первоначально в качестве лиганда использовали моноклональные антитела к конформационному и димер-специфическому эпитопам внеклеточного домена PSMA, которые конъюгировали с различными изотопами в зависимости от клинической задачи: с  $^{111}\text{In}$  – для сцинтиграфии [31], с  $^{89}\text{Zr}$  – для ПЕТ [32], с  $^{90}\text{Y}$  или  $^{177}\text{Lu}$  – для терапии [33, 34]. Однако результаты этой терапии не были успешными. Переход к использованию антител к внеклеточному домену (препараты  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-mAbJ591 и  $^{90}\text{Y}$ -PSMA-mAb591), которые затем интернализуются в клетки путем эндоцитоза, привел на 1–2-й фазах клинических испытаний к большей эффективности, однако с высокой долей случаев необратимой гематологической токсичности [34, 35].

Проводили также исследования с антителами, преимущественно гуманизированными, нагруженными цитотоксическим средством (образование конъюгата антитело-лекарственный препарат) [36–38].

В экспериментах *in vitro* было показано, что пикомолярной концентрации лекарственного средства с монометилауристатином E – мощным ингибитором полимеризации тубулина в качестве

цитотоксического компонента, достаточно для элиминации клеток, экспрессирующих PSMA, причем селективность достигает 700-кратного уровня. В экспериментах *in vivo* на ксенографтной модели агрессивного андроген-независимого рака предстательной железы человека C4-2 была показана эффективность этого таргетного препарата, которая выражалась в увеличении медианы продолжительности жизни в 9 раз (по сравнению с таковой при введении одного носителя) и достоверном снижении концентрации ПСА в сыворотке крови мышей [36]. Более того, использованный режим позволил излечить 40% животных с развившимися опухолями, у которых в течение 500 дней не было зафиксировано роста опухоли и наличия PSA в сыворотке крови.

То есть, было доказано, что PSMA-специфические лиганды являются перспективными носителями для радионуклидов и цитостатиков различной природы.

Однако анализ исследований, проведенных с антителами к PSMA в качестве лиганда, выявил ряд ограничений, таких как их слабое проникновение в опухоль, большой промежуток времени между введением препарата в организм и возможностью визуализации очагов накопления, неспецифическое поступление в очаги воспаления, и длительная лучевая нагрузка из-за необходимости использовать изотопы со значительным временем полураспада вследствие большого периода полувыведения антител из плазмы крови [20].

Поэтому исследования в последнее десятилетие были направлены на создание PSMA-специфических лигандов другой природы, и было получено большое количество разнообразных лигандов, которые быстро поступили на клинические испытания. Однако, как уже было сказано, многие лиганды активно захватываются здоровыми тканями, что обуславливает радиотоксичность, а некоторые, как оказалось, не способствуют эффективности РЛТ, что может быть вызвано особенностями самих лигандов и/или невосприимчивостью ряда больных к РЛТ [39]. Углубленные доклинические исследования PSMA-специфических лигандов для РЛТ больных мКРПЖ, которые были инициированы вследствие проблем, возникших при клиническом применении, позволили отобрать наиболее перспективные ингибиторы PSMA, в основном, в виде малых молекул [40].

Большинство PSMA-нацеленных низкомолекулярных ингибиторов состоит из трех основных компонентов: PSMA-связывающего домена, линкера и радионуклид-связывающего домена в виде такого хелатора как 1,4,7,10-тетраазаациклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота (DOTA) или 1,4,7,10-тетраазаациклододекан,1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота (DOTAGA) [41].

Низкомолекулярные ингибиторы PSMA могут быть разделены на три группы: сконструированные на основе мочевины, фосфора или серы. Соединения на основе мочевины проявляют наибольшую аффинность по сравнению с двумя другими, поэтому и наиболее часто используются [42]. Эти PSMA-связывающие фрагменты на основе мочевины могут присутствовать в трех формах: глутамат-мочевина-лизин (glu-urea-lys), глутамат-мочевина-глутамат (glu-urea-glu) или глутамат-мочевина-цистеин (glu-urea-cys) [43].

Лиганды PSMA-617 и PSMA-I&T, активно используемые в доклинических и клинических испытаниях, имеют в составе glu-urea-lys – PSMA связывающий мотив и DOTA/DOTAGA хелаторы, которые обеспечивают присоединение терапевтических радионуклидов [44]. Несмотря на обнадеживающие результаты многочисленных клинических испытаний радионуклидных препаратов с указанными низкомолекулярными лигандами, важность их совершенствования по-прежнему определяется необходимостью уменьшить связывание с нормальными клетками слюнных желез и почек и повысить связывание с опухолевыми клетками. Разрабатываются различные подходы к решению этой задачи, среди которых используют введение альбумин-связывающего домена и/или модификации линкера и хелатора.

Одним из очевидных способов снижения токсического действия радиофармпрепарата (РФП) является уменьшение его дозы. Однако весьма вероятно, что это снизит его специфическую эффективность. Один из вероятных путей “компенсации дозы” мог бы состоять в увеличении времени циркуляции препарата в русле крови, что может привести к повышению захвата его опухолевыми клетками. Введение альбумин-связывающего домена направлено именно на пролонгацию циркуляции РФП. Помимо этого введение альбумин-связывающего домена имеет и другие преимущества. Благодаря увеличению объема молекулы лиганда есть шанс, что это радиомеченное соединение будет в большей степени аккумуляроваться в опухоли за счет более проницаемых сосудов опухоли по сравнению с нормальными. Более того, предполагают, что захват альбумин-содержащих лигандов будет возрастать вследствие сверхэкспрессии в опухолевом окружении альбумин-связывающих белков, таких как секретиремые кислые и богатые цистеином белки SPARC и рецептор гликопротеина 60 (gp60), которые играют важную роль в ангиогенезе и проницаемости капилляров соответственно [45, 46].

Действительно, наблюдалось увеличение времени циркуляции лиганда и захвата его опухолью, однако данные о поступлении препарата в почки противоречивы. Также существует вероятность увеличения токсичности в отношении кост-

ного мозга, слюнных и слезных желез. Так что в настоящий момент трудно сказать, насколько введение альбумин-связывающего домена способствует увеличению эффективности и снижению токсичности РФП [47], и необходимы дальнейшие исследования для оценки перспективности введения этого компонента.

Существуют данные о том, что эффективность взаимодействия низкомолекулярного ингибитора с PSMA обусловлена не только PSMA-связывающим мотивом в этих молекулах, но зависит также от гидрофобности, заряда и общей структуры ингибитора [40]. Более того, предполагают, что связывание с PSMA целевых соединений, например, в слюнных железах, также зависит от гидрофобности линкера. Поэтому структура линкера может иметь существенное значение для аффинности связывания, биораспределения и общих фармакокинетических свойств PSMA-направленных низкомолекулярных ингибиторов [48]. Природа хелатора также может оказывать влияние на эффективность ингибирования PSMA.

Было произведено множество модификаций линкера и хелатора, включенных в молекулы низкомолекулярных ингибиторов PSMA. Результаты экспериментов с модифицированными молекулами, конечно, расширили знания о процессах связывания с PSMA и интернализации комплекса, как в клетки опухоли предстательной железы, так и в нормальные клетки органов, экспрессирующие PSMA. Однако, к сожалению, дальнейшие исследования не выявили увеличения терапевтического действия и снижения токсичности после модификации ингибиторов.

Существуют различные типы излучения, генерируемого радионуклидами, которые вызывают повреждения клеток и их генетического аппарата и, соответственно, могут оказывать терапевтическое воздействие. Это электроны Оже, образовавшиеся в результате внутренней конверсии в определенных атомах, бета ( $\beta^-$ )- и альфа ( $\alpha$ )-излучение. Эти типы излучения имеют различную линейную энергию перехода (LET), которая колеблется в диапазоне от нескольких eV для электронов Оже до MeV для  $\alpha$ -частиц (табл. 1) [40].

Существенно различается также длина пробега различных частиц. Если для  $\alpha$ - и  $\beta^-$ -частиц она составляет 40–100 и 50–12000 мкм соответственно, то для электронов Оже это не более 0.002–0.5 мкм [49]. Очевидно, что соединения, меченные радионуклидом с таким коротким пробегом частиц-эффекторов, должны быть доставлены очень близко к ядру клетки или непосредственно в ядро, чтобы вызвать повреждение ДНК. Это, несомненно, ограничивает применение радионуклидов с испусканием электронов Оже.

Для терапевтических целей в состав низкомолекулярных ингибиторов включают  $\alpha$ - или  $\beta^-$ -

эмиттеры. При этом необходимо учитывать, что распределение радиофармапрепарата (РФП), доставленного направленно в опухоль, в ткани солидной опухоли не происходит равномерно. Это обусловлено, во-первых, невозможностью для радиомеченных молекул проникнуть одинаково в неоднородную ткань солидного опухолевого узла; во-вторых, высоким интерстициальным давлением солидных опухолей; и, в-третьих, различиями в плотности сайтов опухолевых клеток, связывающих РФП. В случае РФП с  $\alpha$ - или  $\beta^-$ -излучающими изотопами (длина пробега радиочастицы  $\gg$  диаметра клетки-мишени), такая неоднородность приведет к отсутствию гомогенности в дозиметрических характеристиках, т.е. в существенных различиях между поглощенными дозами отдельными опухолевыми клетками. Это означает, что средняя поглощенная доза вряд ли будет предиктором радиотерапевтической эффективности.

В настоящее время  $\beta^-$ -излучатели получили наибольшее распространение в онкологической практике.  $\beta^-$ -частицы представляют собой отрицательно заряженные электроны с различной энергией (от нулевой до максимальной) и пробегом, испускаемые из ядра распадающихся радиоактивных атомов (один электрон/распад). После испускания дочернее ядро имеет на один протон больше и на один нейтрон меньше. В процессе перемещения эти частицы теряют свою кинетическую энергию и, в итоге, проделав извилистый путь, останавливаются. Среди  $\beta^-$ -излучающих радионуклидов помимо лютеция-177 для ПСМА-терапии потенциально рассматриваются такие радионуклиды, как рений-188, медь-67, скандий-47, тербий-161. К настоящему моменту не выявлено какого-либо изотопа, существенно превосходящего другие по своей эффективности [50, 51].

Особенно перспективными для радиолигандной терапии являются  $\alpha$ -эмиттеры.  $\alpha$ -частицы имеют значительно большую линейную энергию перехода и меньший пробег в тканях по сравнению с  $\beta^-$ -частицами, что приводит к возникновению нескольких близлежащих событий ионизации в пределах ДНК, так называемых,  $\alpha$ -треков [52]. В результате  $\alpha$ -распад радионуклида вызывает значительно больше двунитевых разрывов ДНК по сравнению с  $\beta^-$ -распадом и приводит к более выраженному повреждению ДНК в клетке. К настоящему моменту в доклинических исследованиях изучены такие  $\alpha$ -излучающие радионуклиды как актиний-225, олово-212, торий-227, висмут-213 и астат-211, пригодные для ПСМА-РЛТ [53, 54]. Что касается актиния-225, то он уже активно используется в клинической практике [55].

В проведенных исследованиях выявлена более высокая терапевтическая эффективность  $\alpha$ -излучающих радионуклидов по сравнению с  $\beta^-$ -излу-

**Таблица 1.** Радионуклиды для ПСМА-радиолигандной терапии  
**Table 1.** Radionuclides for PSMA-Targeted Radioligand Therapy

Радионуклид	Излучение	Период полураспада ( $T_{1/2}$ )	Средняя энергия KeV ( $\beta^-$ или $\alpha$ )
$^{47}\text{Sc}$	$\beta^-$	3.3 сут	162
$^{67}\text{Cu}$	$\beta^-$	2.6 сут	141
$^{131}\text{I}$	$\beta^-$	8.0 сут	181
$^{161}\text{Tb}$	$\beta^-$	6.9 сут	154
$^{177}\text{Lu}$	$\beta^-$	6.7 сут	140
$^{188}\text{Re}$	$\beta^-$	17 ч	2120
$^{211}\text{At}$	$\alpha$	7.2 ч	5868
$^{212}\text{Sn}$	$\beta^-$	10.6 ч	130
$^{213}\text{Bi}$	$\alpha$	46 мин	1390 (макс)
$^{225}\text{Ac}$	$\alpha$	9.9 сут	5915
$^{227}\text{Th}$	$\alpha$	18.7 сут	6145

чающими, однако отмечена и более высокая токсичность. Дизайн доклинических исследований не позволил оценить отсроченные токсические реакции у животных, однако в нескольких клинических испытаниях ПСМА-РЛТ с  $^{225}\text{Ac}$  было отмечено необратимое повреждение слезных и слюнных желез, приведшее к развитию ксеростомии, которая существенно снизила качество жизни больных [55]. Изотопы олово-212 и свинец-212, которые являются  $\beta^-$ -эмиттерами, при распаде образуют дочерние изотопы – висмут-212 и висмут-213 –  $\alpha$ -эмиттеры. Исследования с таргетными соединениями этих радионуклидов выявили, что, хотя терапевтическая эффективность превышает таковую  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, у интактных мышей наблюдается отсроченная почечная токсичность после однократного введения  $^{212}\text{Pb}$ -L2 [56]. Таким образом, почки являются дозолимитирующим органом при использовании  $\alpha$ -эмиттеров в терапевтической дозе для РЛТ.

### ЛЮТЕЦИЙ-177 – ОПОСРЕДОВАННАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ

Совокупный анализ результатов доклинического изучения эффективности и токсичности радионуклидов с различным типом распада, которые могут применяться в ПСМА-направленной радионуклидной лигандной терапии, выявил, что в настоящий момент наиболее перспективным радиофармпрепаратом с высоким аффинитетом к ПСМА является конъюгат лютеция-177 с лигандом ПСМА-617 ( $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617) [57]. Он состоит

из PSMA-617 – малой молекулы Glu-мочевина-Lys, сконструированной таким образом, чтобы она связывалась с высокой аффинностью с PSMA и, соответственно, направленно достигала клеток рака предстательной железы [58], и DOTA-DOTAGA хелатора, связанного с  $^{177}\text{Lu}$  – изотопом, который при распаде испускает активные  $\beta^-$ -частицы, разрушающие опухолевые клетки-мишени направленного действия препарата [40, 59].

В настоящее время именно этот препарат (по сравнению с другими РФП PSMA-направленной РЛТ) наиболее полно изучен в предклинике [60]. При распаде изотоп  $^{177}\text{Lu}$  испускает не только  $\beta^-$ -частицы (пробег 670 мкм, энергия – 0.1–2.2 МеВ), но и  $\gamma$ -излучение, что позволяет использовать его как в терапии, так и в диагностике злокачественных новообразований методом SPECT (single photon emission computed tomography).

Препарат  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 в настоящее время находится на различных фазах клинических испытаний в мире, однако пока он не зарегистрирован в качестве лекарственного средства ни в одной стране мира. На сайте <https://clinicaltrials.gov> [61] представлены инициированные клинические испытания, однако их результаты еще не опубликованы (табл. 2). Поэтому все данные о клиническом применении препарата  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 могут быть получены только из научных статей.

Радиолигандная терапия с препаратом  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 была впервые испытана в 2015 г. в Немецком центре исследования рака Университета Гейдельберга [62], а в последние годы клинические испытания проходят в мире во многих центрах [61, 63–65].

Препарат проявляет наномолярный аффинитет к PSMA, который обеспечивает его эффективное связывание и длительную аккумуляцию в очагах РПЖ. Однако оценка биораспределения препарата выявила его активный захват почками, слезными и слюнными железами, а также проксимальным отделом тонкого кишечника [65]. Именно эти органы являются органами риска при проведении облучения в высокой дозе.

Поскольку до сих пор  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-направленная РЛТ ни с одним лигандом не одобрена FDA (США) и EMA (Европейские страны), регламентированные инструкции вышеописанных препаратов отсутствуют, а их применение осуществляют либо в рамках клинических испытаний (20 испытаний инициировано к настоящему времени в различных странах мира, табл. 2), либо в соответствии с локальными разрешительными документами клинических учреждений в отношении незарегистрированных воздействий у больных с исчерпанными терапевтическими опциями.

В большинстве исследований используют следующие критерии включения больных:

– больные мКРППЖ, у которых исчерпаны все возможности зарегистрированных видов терапии;

– подтвержденная экспрессия PSMA в опухоли и метастазах (желательно, PSMA-направленной PET или SPECT);

– наличие достаточного резерва костномозгового кроветворения (лейкоциты – не менее 3000/мкл, тромбоциты – не менее 100000/мкл);

– уровень креатинина в сыворотке крови не выше чем двукратная максимальная нормальная концентрация;

– уровень печеночных трансаминаз – не выше 5-кратной максимальной концентрации;

– окончание миелосупрессивной терапии – не позднее, чем за 6 нед до РЛТ;

– выполнение не ранее, чем за 2 нед до проведения РЛТ исследования показателей крови, включающих популяции клеток крови различных ростков кроветворения, а также широкую панель метаболических показателей.

У больных с возможными проблемами мочевыводящей системы перед каждым циклом РЛТ необходимо выполнять сцинтиграфию почек. Обструкция мочевыводящих путей повышает риск токсического повреждения почек и является относительным противопоказанием к проведению РЛТ.

Большинство клиник проводит повторные сеансы РЛТ с 8- или 12-недельными интервалами [66]. Опыт терапии нейроэндокринных опухолей с использованием препарата  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE свидетельствует, что 8-недельный интервал позволяет выявить “лейкопеническую яму” после каждого курса терапии [19], и что полный анализ лейкоцитарной формулы должен выполняться каждые 2–4 нед для своевременной оценки степени гематологической токсичности.

До сих пор еще не определена максимально переносимая активность радионуклида. Большинство центров используют стандартную активность 6 или 7.5 ГБк/цикл, которая вызывает небольшое (<10%) количество серьезных нежелательных явлений (преимущественно гематологических) [58]. Продолжительность РЛТ и, соответственно, кумулятивная активность должны подбираться индивидуально, с учетом клинического ответа и переносимости. Для мониторинга кумулятивной активности в почках и слюнных железах многие авторы рекомендуют выполнять дозиметрию. Современный опыт показывает, что до шести курсов РЛТ может быть выполнено без выраженной дозо-лимитирующей почечной токсичности [67], однако токсичность III или выше степени в отношении слюнных желез у многих пациентов развивается уже после четырех курсов [58].

**Таблица 2.** Иницированные клинические испытания PSMA-направленной радиолигандной терапии больных метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы [61]  
**Table 2.** Initiated Clinical Trials of PSMA-Targeted Radioligand Therapy in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [61]

№ п/п	№ клинического испытания	Название клинического испытания Clinical Trial Name	Страна-инициатор	Заболевание	Лечение	Фаза клинического испытания	Число больных
1	NCT04509557	[ <sup>177</sup> Lu]Ludotadipер Treatment in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Республика Корея	Метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ)	Препарат: [ <sup>177</sup> Lu]Ludotadipер	1	30
2	NCT03545165	<sup>177</sup> Lu-EB-PSMA617 in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	США	мКРРПЖ	Препарат: <sup>177</sup> Lu-EB-PSMA-617	1	30
3	NCT03545165	<sup>177</sup> Lu-J591 and <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Combination for mCRPC	США	мКРРПЖ	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA-617	1	24
4	NCT03805594	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	США	Кастрат-резистентный рак предстательной железы Метастатический рак предстательной железы Аденокарцинома стадия IV Рак предстательной железы стадия IVA Рак предстательной железы стадия IVB Рак предстательной железы	Препарат: Lutetium Lu-177-PSMA-617 Биоптерепия: Pembrolizumab	2	43
5	NCT03874884	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Therapy and Olaparib in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (LuPARP)	Австралия	мКРРПЖ	Препарат: Olaparib Воздействие: <sup>177</sup> Lu-PSMA	1	52
6	NCT04188587	<sup>177</sup> Lu-PSMA-I&T PSMA Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Китай	мКРРПЖ	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA-I&T	2	

Таблица 2. Продолжение

№ п/п	№ клинического испытания	Название клинического испытания Clinical Trial Name	Страна-инициатор	Заболевание	Лечение	Фаза клинического испытания	Число больных
7	NCT03490838	<sup>177</sup> Lu-PSMA-R2 in Patients With PSMA Positive Progressive, Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer (PROter)	США	Новообразование предстательной железы	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA-R2	1 2	96
8	NCT03392428	A Trial of <sup>177</sup> Lu-PSMA617 Therapeutic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (TheraP)	Австралия и Новая Зеландия	Рак предстательной железы Метастатический рак	Воздействие: <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Препарат: Cabazitaxel	2	201
9	NCT00916123	Docetaxel/Prednisone Plus Fractionated <sup>177</sup> Lu- J591 Antibody for Metastatic, Castrate-resistant Prostate Cancer	США	Рак предстательной железы	Препарат: Docetaxel Препарат: Prednisone Препарат: <sup>177</sup> Lu-J591	1	15
10	NCT04419402	Enzalutamide With Lu PSMA-617 Versus Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (ENZA-p)	Австралия и Новая Зеландия	мКРПЖ	Препарат: Lu-PSMA Препарат: Enzalutamide	2	160
11	NCT04343885	In Men With Metastatic Prostate Cancer, What is the Safety and Benefit of Lutetium-177 PSMA Radionuclide Treatment in Addition to Chemotherapy (UpFront-PSMA)	Австралия	Метастатический рак предстательной железы, не леченный гормональной или андроген-депривационной терапией	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Препарат: Docetaxel	2	140
12	NCT03780075	Lu177-EB-PSMA617 Radionuclide Treatment in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Китай	мКРПЖ	Препарат: 1.11GBq of <sup>177</sup> Lu-EB-PSMA-617 Препарат: 1.85GBq of <sup>177</sup> Lu-EB-PSMA-617 Препарат: 3.70GBq of <sup>177</sup> Lu-EB-PSMA-617	1	30
13	NCT03828838	Lutetium-177-PSMA-617 in Low Volume Metastatic Prostate Cancer	Нидерланды	Новообразование предстательной железы	Препарат: Lu-177 PSMA-617	1 2	10



Таблица 2. Окончание

№ п/п	№ клинического испытания	Название клинического испытания Clinical Trial Name	Страна-инициатор	Заболевание	Лечение	Фаза клинического испытания	Число больных
14	NCT04443062	Lutetium-177-PSMA-I&T in Oligo-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (Bullseye)	Нидерланды	Новообразование предстательной железы	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA-I&T	2	58
15	NCT03042468	Phase I Dose-escalation Study of Fractionated <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 for Progressive Metastatic CRPC	США	Рак предстательной железы	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Препарат: <sup>68</sup> Ga-PSMA-HBED-CC	1 2	46
16	NCT03658447	PRINCE (PSMA-Lutetium Radionuclide Therapy and Immunotherapy in Prostate Cancer) (PRINCE)	Австралия	мКРРПЖ	Препарат: Pembrolizumab Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA	1 2	37
17	NCT03454750	Radiometabolic Therapy (RMT) With <sup>177</sup> Lu PSMA 617 in Advanced Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) (LU-PSMA)	Италия	мКРРПЖ <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT позитивный	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA	2	210
18	NCT04647526	Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH)	США	мКРРПЖ	Препарат: [Lu-177]-PNT2002 Препарат: Abiraterone Препарат: Enzalutamide	3	415
19	NCT03511664	Study of <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION)	США	мКРРПЖ	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Другое: лучшая поддерживающая терапия/лучший стандарт лечения	3	750
20	NCT03392428	A Trial of <sup>177</sup> Lu-PSMA617 Therapeutic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (TheraP)	Австралия и Новая Зеландия	мКРРПЖ	Препарат: <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Препарат: Cabazitaxel	2	201

Перед РЛТ рекомендуется провести внутривенную или пероральную гидратацию, объемы которой зависят от конкретной клинической ситуации. РЛТ выполняют путем внутривенного введения  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  с помощью шприца, капельной системы или с использованием инфузионного насоса. Необходимость проведения сопроводительной терапии оценивается индивидуально. В ряде случаев могут быть назначены стимуляторы диуреза. При запорах могут быть использованы слабительные средства. Ряд авторов рекомендуют поместить на область слюнных желез пакеты со льдом с целью уменьшить кровоток и захват  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  из русла крови (примерно в течение 4 ч после введения препарата). По показаниям бывает целесообразным назначение противорвотной терапии и кортикостероидов [65].

Существуют немногочисленные данные о проведении терапии, сочетающей РЛТ с другими видами противоопухолевого лечения. Однако убедительных данных, доказывающих целесообразность комбинаций РЛТ с химиотерапией или андрогенными препаратами второго поколения, в проспективных рандомизированных исследованиях пока не получено, и этот вопрос требует дальнейшего тщательного изучения, которое в настоящее время проводится в рамках клинических испытаний (табл. 2).

#### *Безопасность РЛТ с $^{177}\text{Lu-PSMA}$*

Во многих исследованиях оценивалась безопасность РЛТ с  $^{177}\text{Lu-PSMA}$ , однако наиболее убедительные данные приведены в работе K. Rahbar et al., 2017 [65], включившей результаты ретроспективного анализа многоцентрового испытания у 145 больных мКРПЖ, получивших от одного до четырех курсов РЛТ (медиана – 2 курса), из 12 клиник Германии. У большинства больных вводимая активность составила от 3,5 до 7,5 ГБк (медиана – 6 ГБк) за один цикл. Врачи сообщали о потенциально связанных или не связанных с терапией побочных реакциях на основании существующих стандартов. У 121 больного (83%) токсичность была оценена на основе динамического определения сывороточного уровня креатинина и трансаминаз, количества лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации гемоглобина. Не было отмечено смерти больных, связанной с лечением. Анемия 3–4-й степени наблюдалась у 15 больных (10%), а тромбоцитопения – у пяти больных (4%). Выявлено, что сниженное количество лейкоцитов в дебюте лечения и диффузное поражение костного мозга представляют серьезную угрозу развития гематотоксичности. Однако в целом ретроспективный анализ показал благоприятный профиль токсичности РЛТ, в том числе, гематоло-

гической токсичности, при применении РФП  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  в дозе, не превышающей 7,5 ГБк/цикл.

Полученный профиль токсичности лечения был подтвержден исследованием J. Violet et al. [68], в котором были прослежены 50 больных мКРПЖ, получившие до четырех курсов РЛТ с активностью 7,5 ГБк/курс каждые 6 нед. В этом одноцентровом исследовании также было показано, что анемия и тромбоцитопения третьей степени развивались примерно у 10% больных, а наиболее часто встречались такие побочные реакции, как сухость ротовой полости 1–2-й степени (66%) и транзиторная тошнота 1–2-й степени (48%).

Аналогичные результаты по безопасности РЛТ с РФП  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  получены и в других исследованиях, например, в исследованиях R. Seifert et al., 2020 [69] и von F.E. Eyben et al., 2018 [6].

#### *Эффективность*

Эффективность была также оценена в исследовании Rahbar K. et al., 2017 [58], по уровню PSA, который был определен у 99 больных (68%) до начала лечения и затем прослежен в динамике как минимум в течение 8 нед после начала РЛТ. Показателем эффективности было изменение уровня маркера (в %) относительно базового (до лечения) значения, причем для сравнения использовали минимальное значение PSA, которое было определено за весь период наблюдения после лечения. У 45% больных наблюдалось снижение уровня PSA не менее чем на 50%, и их классифицировали как биохимических респондентов. Еще у 15% больных наблюдалось более слабое снижение уровня PSA. Большинство респондентов отвечали уже на первый курс РЛТ более чем 50% снижением уровня маркера. По данным ретроспективного анализа Ahmadzadefar H. et al., 2017 [70], продолжительность жизни больных, ответивших на первый курс РЛТ, была большей по сравнению с таковой у нечувствительных больных, а по данным ретроспективного анализа [66], продолжительность жизни больных, пролеченных РЛТ, превышала таковую в группе исторического контроля.

Поскольку известно, что PSMA, помимо экспрессии на поверхности опухолевых клеток первичного очага аденокарциномы предстательной железы, высоко экспрессирован в метастатических очагах даже после нескольких линий консервативной противоопухолевой терапии, существует возможность проведения системной РЛТ путем повторных внутривенных введений РФП с лигандами к PSMA [26, 28]. Поэтому особый интерес представляет исследование Seifert R. et al., 2020 [69], в котором оценена эффективность и безопасность двух схем многократных курсов

РЛТ различной интенсивности: 6 ГБк/курс с интервалом 8 нед и 7.5 ГБк/курс с интервалом 6 нед. Критериями эффективности служили: PSA ответ, выживаемость без PSA-прогрессирования, общая выживаемость, частота и выраженность побочных реакций. Результаты показали, что РЛТ в обоих режимах индуцировала побочные реакции примерно одинаковой выраженности, однако и различия в эффективности лечения не имели статистической достоверности, хотя намечалась тенденция к большему терапевтическому эффекту при увеличении интенсивности режима.

В мета-анализе von Eyben F.E. et al., 2018 [6], направленном на сравнение эффективности и безопасности  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA – терапии и стандартного лечения больных мКРПЖ энзалутамидом или кабазитакселом (3-я линия терапии), проанализированы результаты 12 исследований РЛТ (669 больных) и 16 исследований терапии энзалутамидом или кабазитакселом (1338 больных). Выявлено, что РЛТ проявляла более высокую эффективность и индуцировала меньшее количество побочных реакций, чем 3-я линия терапии. Так, выявлено, что снижение PSA более чем на 50% при РЛТ наблюдалось в 2 раза чаще, чем при лекарственной терапии (44 и 22% соответственно); объективная ремиссия наступила у 28.4% больных после РЛТ и у 15.6% – после химиотерапии; перерывов в лечении из-за развития побочных реакций не наблюдалось при РЛТ, тогда как их количество достигало 33% при стандартном лечении.

В целом анализ научных публикаций свидетельствует о высокой эффективности и перспективности РЛТ: уменьшение боли отмечено у 33–70% больных, улучшение качества жизни – у 60%, повышение статуса Карновского – у 74%. Биохимический ответ после повторных курсов РЛТ выявлялся у более половины больных, среди них у 45% PSA снижался более чем на 50%, причем в большинстве случаев – после первого курса, частичный ответ по данным методов визуализации наблюдался у более трети больных [65].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2020. 252 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P.A. Hertstena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)]
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. 2019 // CA Cancer J. Clin. 2019. V. 69. P. 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur. J. Cancer. 2018. V. 103. P. 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
4. Мишугин С.В., Грицкевич А.А., Мордовин А.А. и др. Оценка влияния применения аналога соматостатина пролонгированного действия Октреотида-депо на последующую гормональную и цитотоксическую терапию у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы (М-КРПЖ) // Мед. совет. 2017. Т. 14. С. 16–21. [Mishugin S.V., Gritskovich A.A., Mordovin A.A. et al. Evaluation of effect of prolonged action Somatostatin analogue – Octreotide-depo – on the following hormonal and cytotoxic therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) // Medical Council. 2017. V. 14. P. 16–21 (In Russ.)]
5. Zarif J.C., Miranti C.K. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance // Cell Signal. 2016. V. 28. № 5. P. 348–356. 2016.01.013. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig>
6. von Eyben F.E., Roviello G., Kiljunen T. et al. Third-line treatment and  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018. V. 45. P. 496–508. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3895-x>
7. Crawford E.D., Higano C.S., Shore N.D. et al. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: a comprehensive review of available therapies // J. Urol. 2015. V. 194. P. 1537–1547. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.106>
8. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // J. Clin. Oncol. 2008. V. 26. P. 242–245. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4008>
9. Al Nakousi N., Le Moulec S., Albiges L. et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies // Eur. Urol. 2015. V. 68. P. 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.015>
10. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // Lancet. 2010. V. 376. P. 1147–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
11. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2011. V. 364. P. 1995–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
12. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // N. Engl. J. Med. 2012. V. 367. P. 1187–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
13. Thompson D., Charnley N., Parikh O. Enzalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer // Eur. J. Cancer. 2014. V. 50. P. 1040–1041. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.017.t>

14. *Sonpavde G., Di Lorenzo G., Higan C.S. et al.* The role of sipuleucel-T in therapy for castration-resistant prostate cancer: a critical analysis of the literature // *Eur. Urol.* 2012. V. 61. № 4. P. 639–647. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.027>
15. *Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al.* Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial // *Lancet Oncol.* 2014. V. 15. P. 738–746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70183-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70183-4)
16. *Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al.* EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer // *Eur. Urol.* 2017. V. 71. P. 630–642. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>
17. *Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2013. V. 369. P. 213–223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
18. *Awang Z.H., Essler M., Ahmadzadehfar H.* Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: current approaches // *Radiat. Oncol.* 2018. V. 13. P. 98–106. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1037-7>
19. *Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. et al.* Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* 2017. V. 376. P. 125–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
20. *Rahbar K., Afshar-Oromieh A., Jadvar H. et al.* PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions // *Mol. Imaging.* 2018. V. 17. 1536012118776068. <https://doi.org/10.1177/1536012118776068>
21. *Afshar-Oromieh A., Sattler L.P., Mier W. et al.* The clinical impact of additional late PET/CT imaging with <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (HBED-CC) in the diagnosis of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. № 5. P. 750–775. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183483>
22. *Schulke N., Varlamova O.A., Donovan G.P. et al.* The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 12590–12595. <https://doi.org/10.1073/pnas.1735443100>
23. *Davis M.I., Bennett M.J., Thomas L.M. et al.* Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 5981–5986. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502101102>
24. *Ross J.S., Sheehan C.E., Fisher H.A. et al.* Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. V. 9. P. 6357–6362.
25. *Minner S., Wittmer C., Graefen M. et al.* High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer // *Prostate.* 2011. V. 71. P. 281–288. <https://doi.org/10.1002/pros.21241>
26. *Ananias H.J., van den Heuvel M.C., Helfrich W. et al.* Expression of the gastrin-releasing peptide, receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer // *Prostate.* 2009. V. 69. P. 1101–1108. <https://doi.org/10.1002/pros.20957>
27. *Backhaus P., Noto B., Avramovic N. et al.* Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease-current status and future perspectives // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. V. 45. P. 860–877. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3922-y>
28. *Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R. et al.* Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues // *Clin. Cancer Res.* 1997. V. 3. P. 81–85.
29. *Rajasekaran S.A., Anilkumar G., Oshima E. et al.* A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen // *Mol. Biol. Cell.* 2003. V. 14. P. 4835–4845. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-11-0731>
30. *Sun M., Niaz M.O., Nelson A. et al.* Review of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Cureus.* 2020. V. 12. № 6. e8921. <https://doi.org/10.7759/cureus.8921>
31. *Vallabhajosula S., Kuji I., Hamacher K.A. et al.* Pharmacokinetics and biodistribution of <sup>111</sup>In- and <sup>177</sup>Lu-labeled J591 antibody specific for prostate-specific membrane antigen: prediction of <sup>90</sup>Y-J591 radiation dosimetry based on <sup>111</sup>In or <sup>177</sup>Lu? // *J. Nucl. Med.* 2005. V. 46. № 4. P. 634–641.
32. *Pandit-Taskar N., O'Donoghue J.A., Durack J.C. et al.* A Phase I/II Study for analytic validation of <sup>89</sup>Zr-J591 ImmunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2015. P. 21. № 23. P. 5277–5285. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0552>
33. *Bandler N.H., Milowsky M.I., Nanus D.M. et al.* Phase I trial of <sup>177</sup>Lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 21. P. 4591–4601. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.160>
34. *Tagawa S.T., Milowsky M.I., Morris M. et al.* Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2013. V. 19. № 18. P. 5182–5191. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0231>
35. *Vallabhajosula S., Goldsmith S.J., Kostakoglu L. et al.* Radioimmunotherapy of prostate cancer using <sup>90</sup>Y- and <sup>177</sup>Lu-labeled J591 monoclonal antibodies: effect of multiple treatments on myelotoxicity // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. № 19. Pt 2. P. 7195s–7200s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-1004-0023>
36. *Ma D., Hopf C.E., Malewicz A.D. et al.* Potent antitumor activity of an auristatin-conjugated, fully human monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. P. 2591–2596. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2107>
37. *Henry M.D., Wen S., Silva M.D. et al.* A prostate-specific membrane antigen-targeted monoclonal antibody-chemotherapeutic conjugate designed for the treatment of prostate cancer // *Cancer Res.* 2004. V. 64. P. 7995–8001. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1722>

38. *Ducry L., Stump B.* Antibody–drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies // *Bioconjug. Chem.* 2010. V. 21. P. 5–13. <https://doi.org/10.1021/bc9002019>
39. *Virgolini I., Decristoforo C., Haug A. et al.* Current status of teranostics in prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. V. 45. P. 471–495. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3882-2>
40. *Ruigrok E.A.M., van Weerden W.M., Nonnekens J. et al.* The future of PSMA-targeted radionuclide therapy: an overview of recent preclinical research // *Pharmaceutics.* 2019. V. 11. P. 560. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110560>
41. *Benešova M., Schafer M., Bauder-Wust U. et al.* Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. V. 56. P. 914–920. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147413>
42. *Kopka K., Benešova M., Barinka C. et al.* Glu-ureido-based inhibitors of prostate-specific membrane antigen: Lessons learned during the development of a novel class of low-molecular-weight theranostic radiotracers // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58 (Suppl. 2). P. 17S–26S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186775>
43. *Diao W., Cai H., Chen L. et al.* Recent advances in prostate-specific membrane antigen-based radiopharmaceuticals // *Curr. Top. Med. Chem.* 2019. V. 19. P. 33–56. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190201100739>
44. *Wester H.J., Schottelius M.* PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy // *Semin. Nucl. Med.* 2019. V. 49. P. 302–312. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008>
45. *Benešova M., Schafer M., Bauder-Wust U. et al.* Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. V. 56. P. 914–920. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147413>
46. *Kuo H.T., Merkens H., Zhang Z. et al.* Enhancing treatment efficacy of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 with the conjugation of an albumin-binding motif: Preclinical dosimetry and endoradiotherapy studies // *Mol. Pharm.* 2018. V. 15. P. 5183–5191. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00720>
47. *Umbricht C.A., Benešova M., Schibli R. et al.* Preclinical development of novel PSMA-targeting radioligands: Modulation of albumin-binding properties to improve prostate cancer therapy // *Mol. Pharm.* 2018. V. 15. P. 2297–2306. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00152>
48. *Wundergem M., van der Zant F., Knol R. et al.*  $^{18}\text{F}$ -DCF-PyL PET/CT in the detection of prostate cancer at 60 and 120 minutes; detection rate, image quality, activity kinetics and biodistribution // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. № 11. P. 1797–1804. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.192658>
49. *Kassis A.I.* Therapeutic radionuclides: Biophysical and radiobiologic principles. *Semin. Nucl. Med.* 2008. V. 38. P. 358–366. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.05.002>
50. *Hindié E., Zanotti-Fregonara P., Quinto M.A. et al.* Dose deposits from  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{111}\text{In}$ , and  $^{161}\text{Tb}$  in micrometastases of various sizes: Implications for radiopharmaceutical therapy // *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 759–764. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170423>
51. *Champion Ch., Quinto M.A., Morgat C. et al.* Comparison between three promising  $\beta$ -emitting radionuclides  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{47}\text{Sc}$  and  $^{161}\text{Tb}$ , with emphasis on doses delivered to minimal residual disease // *Theranostics.* 2016. V. 6. № 10. P. 1611–1618. <https://doi.org/10.7150/thno.15132>
52. *Nonnekens J., Chatalic K.L., Molkenboer-Kuenen J.D. et al.*  $^{213}\text{Bi}$ -labeled prostate-specific membrane antigen-targeting agents induce DNA double-strand breaks in prostate cancer xenografts // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2017. V. 32. P. 67–73. <https://doi.org/10.1089/cbr.2016.2155>
53. *Kelly J.M., Amor-Coarasa A., Ponnala S. et al.* A single dose of  $^{225}\text{Ac}$ -RPS-074 induces a complete tumor response in a LNCaP xenograft model // *J. Nucl. Med.* 2018; 60:649–655. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219592>
54. *Zustovich F., Barsanti R.* Targeted  $\alpha$  therapies for the treatment of bone metastases // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 19. P. 74–85. <https://doi.org/10.3390/ijms19010074>
55. *Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H. et al.* Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: Swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control // *J. Nucl. Med.* 2018 V. 59. P. 795–802. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.203539>
56. *Banerjee S.R., Minn I.L., Kumar V. et al.* Preclinical evaluation of  $^{203/212}\text{Pb}$ -labeled low-molecular-weight compounds for targeted radiopharmaceutical therapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61. P. 80–88. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.229393>
57. *Fendler W.P., Rahbar K., Herrmann K. et al.*  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA radioligand therapy for prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. № 8. P. 1196–1200. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191023>
58. *Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C. et al.* German multicenter study investigating  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. P. 85–90. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183194>
59. *Lorenzoni A., Capozza A., Seregni E. et al.* Nuclear medicine theranostics: between atoms and patients. *Nuclear Medicine Therapy* / Ed. L. Giovanella. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2019. V. 1. P. 1–9. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-17494-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-17494-1_1)
60. *Fendler W.P., Stuparu A.D., Evans-Axelsson S. et al.* Establishing  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in a syngenic model of murine prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. № 11. P. 1786–1792. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.193359>
61. <https://clinicaltrials.gov>
62. *Kratochwil C., Giesel F.L., Eder M. et al.* [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer // *Eur. J. Nucl.*

- Med. Mol. Imaging. 2015. V. 42. P. 987–988.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2978-1>
63. *Rahbar K., Bode A., Weckesser M., Avramovic N. et al.* Radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer // *Clin. Nucl. Med.* 2016. V. 41. № 7. P. 522–528.  
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001240>
64. *Yadav M.P., Ballal S., Tripathi M. et al.*  $^{177}\text{Lu}$ -DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of the assessment // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. V. 44. P. 81–91.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-016-3481-7>
65. *Fendler W.P., Reinhardt S., Ilhan H. et al.* Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer // *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 3581–3590.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12240>
66. *Rahbar K., Schmidt M., Heinzl A. et al.* Response and tolerability of a single dose of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter retrospective analysis // *J. Nucl. Med.* 2016. V. 57. P. 1334–1338.  
<https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173757>
67. *Yordanova A., Becker A., Eppard E. et al.* The impact of repeated cycles of radioligand therapy using  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. V. 44. № 9. P. 1473–1479.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3681-9>
68. *Violet J., Sandhu S., Irvani A. et al.* Long-term follow and outcomes of retreatment in an expanded 50-patient single-center Phase II prospective trial of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61. P. 857–865.  
<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.236414>
69. *Seifert R., Kessel K., Schlack K. et al.* Radioligand therapy using  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 in mCRPC: a pre-VISION single-center analysis // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2020. V. 47. P. 2106–2112.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04703-3>
70. *Ahmadzadefar H., Wegen S., Yordanova A. et al.* Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. V. 44. № 9. P. 1448–1454.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3716-2>

## Radioligand Therapy of Patients with Castrate-resistant Prostate Cancer

**E. R. Nemtsova<sup>a, #</sup>, A. A. Pankratov<sup>a</sup>, N. B. Morozova<sup>a</sup>, V. K. Tischenko<sup>a</sup>, V. M. Petriev<sup>a</sup>, V. V. Krylov<sup>a</sup>, P. V. Shegay<sup>a</sup>, S. A. Ivanov<sup>a</sup>, and A. D. Kaprin<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

<sup>#</sup>E-mail: nemtz@yandex.ru

Prostate cancer is a serious social and medical problem all over the world. It is the 5th in the total structure of cancer morbidity and the 2nd in the structure of morbidity and mortality of men with neoplasms. Androgen-deprivation therapy is not sufficiently efficient for the treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. That is why the development of novel methods for treatment of patients with this disease is very important. Radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer using small molecular ligands with high affinity to prostate specific membrane antigen (PSMA) conjugated with  $\beta$ - and  $\alpha$ -emitting isotopes is currently under development and thorough study.

$^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radiopharmaceutical on the basis of PSMA-617 ligand is one of the most promising radionuclide medicines. The decay of  $^{177}\text{Lu}$  results in emitting both  $\beta^-$  particles and  $\gamma$ -rays. Hence, it may be used for therapy and SPECT diagnostics of malignancies as well.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 is now in various phases of clinical trials in many countries, but it has not been registered yet. Most of the medical centers use the standard activity of 6 or 7.5 GBq per cycle (6 or 8 weeks between cycles), which causes less than 10% of serious adverse events (mainly hematological). Grade 3 anemia and thrombocytopenia develop in about 10% of patients, dry mouth of 1st or 2nd degree – in 66%, and transient nausea of 1st or 2nd degree – in 48% of patients. The positive effect of RLT has been attested: pain relief – in 33–70% of patients, improvement of life quality – in 60%, an increase in Karnovsky's status – in 74%. The biochemical response after RLT was detected in more than half of the patients, of which in 45% of cases PSA decreased by more than 50%, and in most cases – after the first course; a partial response, as shown by imaging methods, was observed in more than a third of patients.

**Keywords:** radioligand therapy, radionuclides, metastatic castrate-resistant prostate cancer, prostate specific membrane antigen