

© Т.Ю. Кочетова¹, В.В. Крылов¹, В.Ф. Степаненко¹, И.Э. Мусабаев¹,
 С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

Оценка безопасности возрастающих активностей РФЛП 225Ac-ПСМА-617 для лечения пациентов с прогрессирующим после стандартных линий терапии метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация
³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Tatiana Yu. Kochetova¹, Valeriy V. Krylov¹, Valeriy F. Stepanenko¹,
 Iskander E. Musabaev¹, Sergei A. Ivanov^{1,2}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

Safety Assessment of Dose-Escalated 225Ac-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Advanced Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Following Standard Treatment Failure

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation
²Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation
³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation
⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. 225Ac-ПСМА активно применяется в России и мире, но систематических данных о его безопасности недостаточно. Большая часть опубликованных исследований являются ретроспективными или описывают отдельные клинические случаи.

Цель. Оценить безопасность и определить максимально переносимую вводимую активность (МПА) радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) 225Ac-ПСМА-617 у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ).

Материалы и методы. Проведен первый этап одноцентрового открытого нерандомизированного клинического исследования с эскалацией вводимых активностей по алгоритму «3 + 3». По три пациента в каждой когорте с прогрессирующим после стандартных методов терапии мКРРПЖ получили однократно внутривенно 225Ac-ПСМА-617 с активностью 6,0 ± 10, 9,0 ± 10 и 12,0 ± 10 % МБк соответственно. После оценки безопасности произведен дополнительный набор трех пациентов в группу 12 МБк. Период наблюдения длился 6 недель.

Результаты. В ходе исследования зарегистрировано 140 нежелательных явлений (НЯ) у всех 12 пациентов (100 %), из которых 133 НЯ были легкой степени тяжести и шесть

Introduction. 225Ac-PSMA is actively used in Russia and worldwide; however, systematic safety data remain limited. Most published studies are retrospective or consist of individual case reports.

Aim. To evaluate the safety and determine the maximum tolerated injected activity of the radiopharmaceutical 225Ac-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Materials and Methods. We conducted a phase I, single-center, open-label, non-randomized clinical trial using a 3 + 3 dose-escalation design. Three patients per cohort with mCRPC progressing after standard therapies received a single intravenous administration of 225Ac-PSMA-617 at activities of 6.0 ± 10, 9.0 ± 10 and 12.0 ± 10 % MBq, respectively. Following safety evaluation, three additional patients were enrolled at the 12 MBq dose level. Dose-limiting toxicity (DLT) was assessed during a 6-week observation period.

Results. A total of 140 adverse events (AEs) were recorded in all 12 patients (100 %), including 133 mild and 6 moderate AEs. One serious AE (SAE) was unrelated to treatment and

НЯ — умеренной степени тяжести, а также одно серьезное нежелательное явление (СНЯ), не связанное с введением РФЛП и не являющееся лимитирующей токсичностью. Не было зарегистрировано НЯ тяжелой степени или жизнеугрожающих НЯ, связанных с введением препарата. Наиболее частыми НЯ были лимфопения (75 % пациентов), сухость во рту (83,3 %) и лейкопения (66,7 %). Поглощенные дозы внутреннего облучения критических органов не превысили общепринятые дозовые ограничения (*commonly applied dose constraints*), принятые в радиотерапии.

Выводы. РФЛП 225Ac-ПСМА-617 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в диапазоне вводимых активностей от 6 до 12 МБк у пациентов с мКРРПЖ. МПА, по результатам клинического наблюдения, не была достигнута ни в одной из когорт, ранжированных по вводимой активности РФЛП; активность вводимого РФЛП (12 МБк) была признана рекомендуемой для дальнейшего изучения эффективности препарата во втором этапе клинического исследования, зарегистрированного в Реестре разрешений на проведение клинических исследований (РКИ) № 530 от 07.11.2024.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы; радиолигандная терапия; 225Ac-ПСМА

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Степаненко В.Ф., Мусабаяев И.Э., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка безопасности возрастающих активностей РФЛП 225Ac-ПСМА-617 для лечения пациентов с прогрессирующим после стандартных линий терапии метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Вопросы онкологии*.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2520

✉ Контакты: Кочетова Татьяна Юрьевна, tat_mail@inbox.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности и шестой по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний среди мужчин в мире. В России доля злокачественных новообразований простаты в структуре общей онкологической заболеваемости мужского населения занимает первое место [1]. Стандартная терапия пациентов с локализованным РПЖ характеризуется благоприятными показателями пятилетней выживаемости, близкой к 100 % [2]. При рецидиве заболевания или выявлении метастазов основой лечения РПЖ становится андрогендепривационная терапия (АДТ) [3]. У большинства таких пациентов в течение нескольких лет развивается резистентность к АДТ, что сопровождается ростом уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, появлением новых метастатических очагов, увеличением размеров старых очагов, симптомами заболевания. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) имеет неблагоприятный прогноз с пятилетней выживаемостью около 30 % [4], что обуславливает необходимость поиска новых методов лечения данной патологии для снижения смертности и улучшения качества жизни пациентов. Таким многообещающим методом

did not constitute a DLT. No severe or life-threatening treatment-related AEs were observed. The most frequent drug-related AEs were lymphopenia (75 %), xerostomia (83.3 %), and leukopenia (66.7 %). Absorbed radiation doses to critical organs remained within commonly applied in radiotherapy dose constraints.

Conclusion. 225Ac-PSMA-617 demonstrated a favorable safety profile at doses of 6–12 MBq in patients with mCRPC. The maximum tolerated dose was not reached in any cohort, establishing 12 MBq as the recommended dose for phase II efficacy evaluation. Trial Registration: Registered in the Clinical Trials Permission Registry (No. 530, November 7, 2024).

Keywords: castration-resistant prostate cancer; radioligand therapy; 225Ac-PSMA-617

For Citation: Tatiana Yu. Kochetova, Valeriy V. Krylov, Valeriy F. Stepanenko, Iskander E. Musabae, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Safety assessment of dose-escalated 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy in patients with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer following standard treatment failure. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2520

стала радиолигандная терапия (РЛТ), нацеленная на простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), с использованием высоко аффинных к ПСМА радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). ПСМА представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа, экспрессирующийся преимущественно в предстательной железе [5]. При РПЖ в опухолевых клетках уровень экспрессии ПСМА увеличивается в 100–1000 раз, коррелируя со степенью злокачественности опухоли [6]. Помимо предстательной железы, ПСМА экспрессируется в слюнных и слезных железах, проксимальных канальцах почек, тонкой кишке. Накопление ПСМА-специфичных лигандов в этих органах может приводить к возникновению токсических реакций, снижающих качество жизни пациентов вплоть до отказа от лечения [7]. РЛТ проводится с использованием низкомолекулярных ПСМА-специфичных лигандов на основе производных мочевины, образующих стабильные комплексы с бета-излучающим радионуклидом ¹⁷⁷Lu. Безопасность и эффективность РЛТ с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 и ¹⁷⁷Lu-ПСМА-I&T была показана во многих исследованиях [8]. Альфа-излучающие радионуклиды имеют ряд преимуществ по сравнению с бета-излучателями. Альфа-частицы обладают высокой линейной передачей энергии и коротким пробегом в тканях (< 0,1 мм), что соответствует

нескольким диаметрам клеток. Эта комбинация обеспечивает высокую относительную биологическую эффективность альфа-излучения, приводит к уничтожению клеток мишеней за счет индукции летальных двуцепочечных разрывов ДНК с минимальным повреждением окружающих тканей [9]. В настоящее время в мире проводится несколько клинических исследований по изучению эффективности и безопасности РФЛП на основе 225Ac и ПСМА-лигандов. РЛТ с использованием низкомолекулярных ПСМА-лигандов, меченных актинием-225 (225Ac-ПСМА-617 или 225Ac-ПСМА-I&T), является эффективной и безопасной терапевтической стратегией лечения мКРПЖ даже при резистентности к 177Lu-ПСМА [10]. В России препарат изготавливается и применяется в соответствии с приказами Минздрава России № 1218н от 12.11.2020¹, № 780н от 31.07.2020² и № 249н от 22.05.2023³, т. к. он не зарегистрирован как лекарственное средство. Для получения данных по применению 225Ac-ПСМА достаточного уровня доказательности необходимо проведение клинических исследований в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP).

В МРНИЦ им. А.Ф. Цыба выполняется «Одноцентровое, открытое, нерандомизированное исследование: проведение исследований безопасности и терапевтической эффективности альфа-излучающего радиофармпрепарата 225Ac-ПСМА-617 при проведении радионуклидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Дизайн исследования состоит из двух этапов. После оценки безопасности и подбора рекомендованной терапевтической дозировки на первом этапе планируется оценка эффективности повторных введений на втором этапе исследования. Согласно дизайну исследования, на первом этапе предполагается включение в исследование до 18 пациентов (по три–шесть в каждую из трех когорт). Каждому из них запланировано однократное введение 225Ac-ПСМА-617 активностью 6, 9 или 12 МБк в зависимости от когорты. Набор пациентов в когорту большей активности производится только после завершения шестинедельной оценки безопасности в предыдущей когорте.

Основная цель первого этапа исследования: определение безопасности и подбор максимальной переносимой вводимой активности РФЛП (МПА) исследуемого препарата или рекомендованной терапевтической дозировки. Допол-

нительные цели: оценка фармакокинетических параметров РФЛП 225Ac-ПСМА-617 и предварительная оценка эффективности.

Задачи исследования: контроль за состоянием пациентов после введения РФЛП, учет всех нежелательных явлений (НЯ), выявление и клиническая оценка серьезных нежелательных явлений (СНЯ), определение МПА, проведение радиометрии образцов мочи и крови с целью оценки фармакокинетических параметров, дозиметрическое исследование для оценки поглощенных доз в очагах и органах риска для контроля общепринятых доз облучения (*commonly applied dose constraints*), рекомендованных для терапии доз внутреннего облучения, контроль уровня ПСА для предварительной оценки эффективности.

Материалы и методы

Основными критериями включения в исследование являются наличие гистологически верифицированной аденокарциномы предстательной железы, мКРПЖ, прогрессирующий на фоне АДТ и/или после хирургической кастрации, с историей терапии антиандрогенами второго поколения (энзалутамидом, апалутамидом, абиратерона ацетатом и др.) и химиотерапии таксанами (при отсутствии противопоказаний к химиотерапии). Прогрессирование оценивается согласно рекомендациям Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) на основании роста уровня ПСА или радиологического прогрессирования по критериям RECIST 1.1 [11]. У всех пациентов должны быть множественные метастазы (два и более) с высоким накоплением ПСМА по данным ПЭТ/КТ с 18F-ПСМА или 68Ga-ПСМА. Все пациенты должны иметь удовлетворительные лабораторные показатели: гемоглобин — 90 г/л и более, тромбоциты — 50 тыс./мкл и более, абсолютное число нейтрофилов — 1,5 тыс./мл и более, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза — не более чем в полтора раза выше верхней границы нормы, общий билирубин — не выше чем в два с половиной раза от верхней границы нормы, скорость клубочковой фильтрации не должна быть ниже 30 мл/мин. Не допускается включение пациентов с терапией РФЛП 177Lu-ПСМА в анамнезе, пациентов со сменой линии терапии менее чем за месяц до скрининга. Химиотерапия должна была быть завершена не менее чем за четыре недели до скрининга, терапия радия хлоридом [²²³Ra] — за четыре недели до скрининга; самарием, ¹⁵³Sm оксабифором — за восемь недель до скрининга.

Этап I клинического исследования состоял из трех периодов: скрининг в течение одной недели до начала терапии РФЛП, терапия препаратом

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2020 г. № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций».

³ Приказ МЗ РФ № 249н от 22.05.2023 «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

225Ac-ПСМА-617 (один курс длительностью шесть недель). Во время скрининга пациенты проходили обследование с целью подтверждения соответствия критериям включения и оценки состояния перед введением РФЛП, которое включало в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, коагулограмму, электрокардиографию, динамическую сцинтиграфию почек, сцинтиграфию слюнных желез, определение уровня ПСА и тестостерона в сыворотке крови, оценку жизненно важных функций, степень выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценку функционального статуса по шкале ECOG.

Во время терапии пациентам устанавливался периферический внутривенный катетер, проводилась инфузия не менее 250 мл физиологического раствора, далее выполнялось введение исследуемого препарата внутривенно струйно, после чего возобновлялась инфузия физиологического раствора до суммарного объема не менее 500 мл, но не более 2 000 мл. Оценка места введения РФЛП осуществлялась непосредственно во время процедуры, через 30 мин и 24 ч после введения РФЛП для предотвращения и выявления экстравазации и местных реакций. Также проводился контроль основных жизненных показателей (артериальное давление, пульс, температура, частота дыхательных движений) до введения РФЛП и через 1, 3, 6, 9 и 24 ч (± 15 мин) после введения РФЛП. Для оценки фармакокинетики всем пациентам выполнялся забор крови для радиометрии (по 1 мл) после введения РФЛП: через 5 мин, через 1, 3, 6, 9 и 24 ч. В течение 48 ч после введения проводился сбор проб мочи для радиометрии с фиксацией в журнале сбора мочи общего объема порции мочи и времени мочеиспускания. Всем пациентам для оценки визуализации и последующей оценки доз внутреннего облучения очагов и органов риска выполнялась ОФЭКТ-КТ всего тела в интервале (3 ± 2 , 72 ± 4 , 96 ± 6 ч). Всего проведено три исследования в течение первых 96 ч после введения РФЛП. Методика дозиметрического исследования и результаты определения эквивалентных доз облучения очагов и органов риска при проведении терапии РФЛП 225Ac-ПСМА-617 опубликованы В.Ф. Степаненко и соавт. [12].

Во время периода наблюдения были предусмотрены еженедельные визиты в центр, во время которых проводилась оценка жалоб, болевого синдрома по шкале ВАШ, общего состояния по шкале ECOG, оценка жизненно важных функций и клинический анализ крови. При визите завершения исследования, помимо этого, проводились ЭКГ, биохимический анализ крови,

коагулограмма, клинический анализ мочи, сцинтиграфия почек и слюнных желез. Курс терапии препаратом 225Ac-ПСМА-617 составлял шесть недель.

Дизайн на первом этапе представляет собой широко распространенное «3 + 3» исследование возрастающих активностей [13], которое предусматривает последовательный набор трех когорт пациентов. После периода оценки безопасности в первой когорте из трех пациентов, при отсутствии дозолимитирующей токсичности (ДЛТ), проводится набор пациентов в следующую когорту. При выявлении одного случая ДЛТ выполняется дополнительный набор трех пациентов в ту же когорту, при выявлении двух случаев ДЛТ в одной когорте активность (дозировка) препарата в этой когорте определяется как непереносимая, а активность в предыдущей когорте как МПА.

Всего на первом этапе было скринировано 13 пациентов, из них в исследование было включено 12 человек (три пациента в Группу 1 — дозировка 6 МБк, три пациента в Группу 2 — дозировка 9 МБк, шесть пациентов в Группу 3 — 12 МБк). Все завершили исследование по протоколу. Средний возраст включенных в анализ пациентов составил $67,08 \pm 6,40$, от 57 до 78 лет. В когорте 6 МБк — $65,00 \pm 3$ лет, в когорте 9 МБк — $67,33 \pm 9,29$ года, и в когорте 12 МБк — $68,00 \pm 6,96$ года. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $27,55 \pm 3,97$ кг/м², от 19,96 до 32,30 кг/м². В когорте 6 МБк этот показатель равнялся $25,55 \pm 5,50$ кг/м², в когорте 9 МБк — $25,79 \pm 5,08$ кг/м², и в когорте 12 МБк — $29,43 \pm 1,93$ кг/м². У всех пациентов, включенных в исследование, было множественное поражение скелета, кроме одного больного из когорты 12 МБк, у которого были лишь единичные метастазы в кости. У четырех пациентов наблюдались висцеральные очаги, в т. ч. метастазы в печень у двух пациентов, по одному из когорты 6 и 9 МБк, у одного пациента из когорты 9 МБк были метастазы в легкие и у одного пациента из той же когорты — метастазы в надпочечниках. У пациентов из когорты 12 МБк отсутствовали висцеральные метастатические очаги, у пяти из них было распространенное поражение скелета (более 20 очагов), у одного основным проявлением заболевания стало массивное поражение лимфатических узлов с образованием конгломератов. Один пациент из когорты 9 МБк имел хроническую макрогематурию и переливание эритроцитарной взвеси за неделю до скрининга.

Первичной конечной точкой безопасности исследования являлась доля пациентов, у которых наблюдалось развитие ДЛТ в течение курса терапии. Также оценивались следующие параметры:

– Частота и степень тяжести НЯ, зарегистрированных в течение всего периода терапии РФЛП и последующего наблюдения.

– Показатели клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, показатели жизненно важных функций (включая данные инструментальных методов обследования) и результаты физикального осмотра.

Параметры безопасности были проанализированы при помощи описательной статистики. Результаты статистической обработки данных были представлены в виде таблиц. Все НЯ были классифицированы в соответствии с терминологией MedDRA. Число НЯ и СНЯ, а также число и процент пациентов с НЯ и СНЯ были представлены в виде таблиц по классу систем органов и предпочтительному термину, по связи с РФЛП и степени тяжести.

Проанализированы результаты лабораторных исследований, включая любые изменения, по сравнению с исходными. Отклонения от нормальных значений обобщены в виде частотных таблиц. Сводные таблицы динамики лабораторных показателей были представлены по группам в соответствии с результатами, полученными на визитах, и сдвигом относительно исходного значения. Выполнен анализ жизненных показателей и данных инструментальных методов обследования, включая клинически значимые изменения, по сравнению с исходными. Отклонения от нормы были обобщены в виде частотных таблиц. Непрерывные показатели представлены средним значением, стандартным отклонением, медианой, минимальным и максимальным значением, 95 %-ным доверительным интервалом. Дискретные показатели — числом и процентом пациентов.

Исследование зарегистрировано в Реестре разрешений на проведение клинических исследований (РКИ) № 530 от 07.11.2024.

Результаты

Оценка безопасности. Всего на первом этапе исследования по всем когортам, ранжированным в соответствии с вводимой активностью РФЛП, было зарегистрировано 140 НЯ у 12 (100 %) пациентов, из них наибольшее число, 133 НЯ, у 12 (100 %) пациентов были легкой степени тяжести. Не было зарегистрировано ни одного случая НЯ, связанного с введением 225Ac-ПСМА-617, тяжелой степени, жизнеугрожающего или с летальным исходом. Среди НЯ по органам и системам наиболее часто регистрировались отклонения лабораторных и инструментальных данных — всего 48 НЯ у 12 (100 %) пациентов, желудочно-кишечные нарушения — всего

36 НЯ у 11 (91,67 %) пациентов, и нарушения со стороны крови и лимфатической системы — всего 16 НЯ у 11 (91,67 %) пациентов. Наиболее распространенными НЯ, связанными с введением препарата 225Ac-ПСМА-617, были снижение числа лимфоцитов — всего девять НЯ у девяти (75,00 %) пациентов, сухость во рту — 12 НЯ у 10 (83,33 %) пациентов, лейкопения — девять НЯ у восьми (66,67 %) пациентов. Был зарегистрирован один случай СНЯ — полный вывих бедренного компонента эндопротеза левого тазобедренного сустава (смещение изделия) тяжелой степени, потребовавший госпитализации, не связанный с введением 225Ac-ПСМА-617, у одного (16,67 %) пациента из когорты 12 МБк, завершившийся выздоровлением.

Во время периода наблюдения изменения данных клинического и биохимического анализа крови показатели коагулограммы в большинстве случаев не сопровождалась выходом медиан и средних значений за пределы нормы, а также не имели клинических проявлений и не влияли на самочувствие пациентов. Анализ значений жизненно важных показателей, параметров ЭКГ между визитами не обнаружил значимых тенденций к однонаправленному изменению во всех когортах. Медианы и средние значения оставались в пределах диапазона нормальных значений. Все пациенты на протяжении исследования соответствовали ECOG 0 (без функциональных нарушений) и EGOG 1 (с незначительными ограничениями активности). Анализ выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ обнаружил статистически значимые различия между когортами 6 и 12 МБк ($p = 0,006$) и когортами 9 и 12 МБк ($p = 0,040$). Возможно, это связано с тем, что в дозовую когорту 12 МБк попали более тяжелые пациенты с распространенным поражением скелета. Реакций в месте введения препарата 225Ac-ПСМА-617 не было.

Так как за время наблюдения за девятью пациентами из всех трех когорт не зарегистрировано лимитирующей токсичности, а дальнейшая эскалация вводимой активности не предусмотрена протоколом клинического исследования, было принято решение увеличить когорту 12 МБк до шести пациентов.

Результаты исследования фармакокинетических параметров. По данным радиометрии крови и мочи, различий в фармакокинетике в зависимости от вводимой активности выявлено не было. Во всех случаях максимальная концентрация в крови регистрировалась через 5 мин. после введения РФЛП, при этом в крови определялось около половины от введенной активности, что свидетельствует о быстром перераспределении РФЛП после введения. По данным радиометрии

мочи, около трети введенной активности РФЛП выводится из организма в течение 48 ч.

Результаты дозиметрического исследования. Дозы внутреннего облучения были рассчитаны для критических органов/органов риска и для очагов.

В когорте 6 МБк средние величины доз внутреннего облучения критических органов составили: правая околоушная слюнная железа — 0,17 Гр, левая околоушная слюнная железа — 0,27 Гр, правая поднижнечелюстная слюнная железа — 0,03 Гр, левая поднижнечелюстная слюнная железа — 0 Гр (не визуализируется), правая почка — 2,31 Гр, левая почка — 1,98 Гр, селезенка — 0,30 Гр, печень — 0,32 Гр.

В когорте 9 МБк средние величины доз внутреннего облучения критических органов составили: правая околоушная слюнная железа — 0,83 Гр, левая околоушная слюнная железа — 1,04 Гр, правая поднижнечелюстная слюнная железа — 0,59 Гр, левая поднижнечелюстная слюнная железа — 0,61 Гр, правая почка — 6,80 Гр, левая почка — 5,20 Гр, селезенка — 2,13 Гр, печень — 2,93 Гр.

В когорте 12 МБк средние величины доз внутреннего облучения критических органов составили: правая околоушная слюнная железа — 1,32 Гр, левая околоушная слюнная железа — 1,21 Гр, правая поднижнечелюстная слюнная железа — 3,79 Гр, левая поднижнечелюстная слюнная железа — 3,23 Гр, правая почка — 8,52 Гр, левая почка — 9,17 Гр, селезенка — 2,99 Гр, печень — 7,73 Гр.

Ни одного случая превышения общепринятых в радиотерапии дозовых ограничений (*commonly applied dose constraints*) не зарегистрировано.

При этом средние значения доз облучения метастатических очагов существенно превышали средние величины доз облучения критиче-

ских органов. В когорте 6 МБк средние значения доз внутреннего облучения очагов составили: очаг в печени — 19 Гр, очаг в лимфатических узлах — 33 Гр, очаг в поясничном отделе позвоночника — 15 Гр, очаг в грудине — 12 Гр, очаг в грудном отделе позвоночника — 7 Гр, очаг в тазовой кости — 12 Гр.

В когорте 9 МБк средние значения доз облучения очагов составили: очаг в лимфатических узлах — 27,1 Гр, очаг в поясничном отделе позвоночника — 32,3 Гр, очаг в тазовой кости — 9,20 Гр, очаг в подвздошной кости — 6,40 Гр.

В когорте 12 МБк средние значения доз облучения очагов составили: очаг в лимфатических узлах — 66,5 Гр, очаг в поясничном отделе позвоночника — 54,5 Гр, очаг в грудном отделе позвоночника — 47,0 Гр, очаг в подвздошной кости — 69,3 Гр, очаг в лопатке — 74,0 Гр, очаг в бедренной кости — 65,0 Гр, очаг в крестце — 67,0 Гр.

Предварительная оценка эффективности. При анализе уровня ПСА было выявлено его снижение на девятом визите в сравнении с исходным уровнем у всех пациентов, кроме одного. В когорте 12 МБк эти изменения показали статистическую значимость, что может свидетельствовать о позитивном ответе на проводимую терапию. Величина изменения уровня ПСА (%), по сравнению с исходным, приведена на рис. 1.

Обсуждение

Профиль безопасности исследуемого препарата 225Ac-ПСМА-617, по результатам проведенного промежуточного анализа данных, можно охарактеризовать как благоприятный.

Наблюдавшиеся НЯ согласуются с механизмом действия радиофармацевтического лекарственного препарата, являются ожидаемыми и

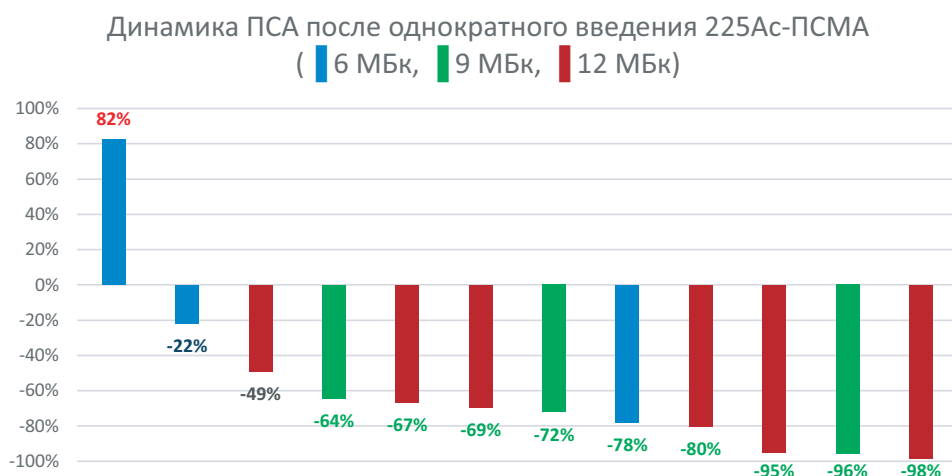


Рис. 1. Изменение уровня ПСА (%) по сравнению с исходным после однократного введения 225Ac-ПСМА-617

Fig. 1. Percent change in PSA from baseline following single-dose 225Ac-PSMA-617 administration

соответствуют данным международных исследований. Метаанализ 17 исследований (1042 пациента) подтвердил, что ксеростомия остается наиболее распространенным НЯ (63,5 %); за ней следовали анемия (54,3 %), лейкопения (30,4 %), тромбоцитопения (31,8 %) и нефротоксичность (32,0 %). При этом НЯ G3-G4, по данным исследований, встречались относительно редко, только анемия регистрировалась в 12 % случаев; доля других НЯ тяжелой степени регистрировалась у менее 10 % пациентов [14].

Благоприятный профиль токсичности РФЛП в текущем исследовании может быть связан с тем, что согласно дизайну исследования, проводилась оценка безопасности однократных введений ²²⁵Ac-ПСМА, в отличие от других исследований, в который РФЛП вводился многократно, а также с отсутствием терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА в анамнезе у исследуемой популяции пациентов. Кроме того, отсутствие НЯ G3-G4 может быть связано с размером выборки. При этом следует учесть, что и в международных исследованиях НЯ тяжелой степени встречались относительно редко. На втором этапе исследования, который подразумевает двукратное введение ²²⁵Ac-ПСМА, наряду с оценкой эффективности планируется продолжение оценки безопасности.

Заключение

РФЛП ²²⁵Ac-ПСМА-617 показал благоприятный профиль безопасности в диапазоне вводимых активностей РФЛП от 6 до 12 МБк.

Использование активности РФЛП 12 МБк признано рекомендованным у пациентов с мКРРПЖ для дальнейшего изучения во II этапе исследования для оценки его эффективности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа была выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России.

Funding

The work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Health of Russia.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба (протокол № 937 от 20.11.2024). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical principles of the

Declaration of Helsinki (2013 version). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (Protocol No. 937, November 20, 2024). Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
- Raychaudhuri R., Lin D.W., Montgomery R.B. Prostate cancer: a review. *JAMA*. 2025; 333(16): 1433-1446.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.0228>.
- Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Гафанов Р.А., et al. Эпидемиология и естественное течение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в российской популяции. *Онкоурология*. 2022; 18(2): 111-122.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122>. [Alekseev B.Ya., Niushko K.M., Gafanov R.A., et al. Epidemiology and natural course of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian population. *Oncourology*. 2022; 18(2): 111-122.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122> (In Rus)].
- Huo X., Kohli M., Finkelstein J. Predicting survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: development of a prognostic nomogram. *Stud Health Technol Inform*. 2025; 323: 164-168.-DOI: <https://doi.org/10.3233/SHTI250070>.
- Barve A., Jin W., Cheng K. Prostate cancer relevant antigens and enzymes for targeted drug delivery. *J Control Release*. 2014; 187: 118-132.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.035>.
- Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997; 3(1): 81-85.
- Jeitner T.M., Babich J.W., Kelly J.M. Advances in PSMA theranostics. *Transl Oncol*. 2022; 22: 101450.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101450>.

8. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K., et al. Radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 213(2): 275-285.-DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20845>.
9. Wulbrand C., Seidl C., Gaertner F.C., et al. Alpha particle emitting ²¹³Bi-anti-EGFR immunoconjugates eradicate tumor cells independent of oxygenation. *PLoS ONE.* 2013; 8(5): e64730.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064730>.
10. Ninatti G., Scilipoti P., Pini C., et al. Time for action: actinium-225 PSMA-targeted alpha therapy for metastatic prostate cancer — a systematic review and meta-analysis. *Theranostics.* 2025; 15(8): 3386-3399.-DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.106574>.
11. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M., et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016; 34(12): 1402-1418.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>.
12. Степаненко В.Ф., Богачева В.В., Петухов А.Д., et al. Дозиметрическое обеспечение клинических исследований альфа-излучающего радиофармпрепарата Ac225-ПСМА-617 при проведении радионуклидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Радиация и риск.* 2025; 34(3): 30-42.-DOI: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2025-34-3-30-42>. [Stepanenko V.F., Bogacheva V.V., Petukhov A.D., et al. Dosimetric support for clinical trials of the alpha-emitting radiopharmaceutical Ac-225-PSMA-617 at radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Radiation and Risk.* 2025; 34(3): 30-42.-DOI: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2025-34-3-30-42> (In Rus)].
13. Liu S., Cai C., Ning J. Up-and-down designs for phase I clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2013; 36(1): 218-227.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.07.002>.
14. Liu H., Jiao M., Wang J., Zhang C. The efficacy and safety of ²²⁵Ac-PSMA RLT targeted therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Nucl Med.* 2025; 28(2): 149-167.-DOI: <https://doi.org/10.1967/s002449912806>.

Поступила в редакцию / Received / 13.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.10.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Татьяна Юрьевна Кочетова / Tatyana Yu. Kochetova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>; eLibrary SPIN: 7542-9537; Researcher ID (WOS): U-8132-2019; Author ID (Scopus): 7004401163.

Валерий Васильевич Крылов / Valeriy V. Krylov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>; eLibrary SPIN: 2555-1790; Researcher ID (WOS): I-6177-2017.

Валерий Федорович Степаненко / Valeriy F. Stepanenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6761-378X>; e-library SPIN: 1047-2098; Researcher ID (WOS): O-4230-2014; Author ID (Scopus): 7102129550.

Искандер Эркинович Мусабаев / Iskander E. Musabaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0204-0438>; eLibrary SPIN: 3841-6000; Researcher ID (WOS): OLQ-4666-2025.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergei A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-4157>; eLibrary SPIN: 1244-5118; Researcher ID (WOS): OLQ-4666-2025; Author ID (Scopus): 7001101145.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; eLibrary SPIN: 1759-8101; Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

