

© А.А. Станжевский¹, О.Е. Молчанов¹, Д.Н. Майстренко¹, Д.А. Важенина¹,
М.В. Одинцова¹, Л.А. Чипига^{1,2}, А.А. Иванова¹, В.Б. Номоконова¹

Первый опыт проведения радионуклидной терапии с применением известных и инновационных радиофармацевтических лекарственных препаратов

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Andrey A. Stanzhevskiy¹, Oleg E. Molchanov¹, Dmitriy N. Maistrenko¹, Daria A. Vazhenina¹,
Maria V. Odintsova¹, Larisa A. Chipiga², Anna A. Ivanova¹, Valeria B. Nomokonova¹

Initial Clinical Experience with Established and Novel Radiopharmaceuticals for Radionuclide Therapy

¹Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene named after Professor P.V. Ramzaev, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Основная идея персонализированной ядерной медицины заключается в разработке тераностических пар, позволяющих одновременно проводить диагностику состояния пациента и осуществлять целенаправленное лечебное воздействие.

Цель. Оценка эффективности пептидной рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (МККРПЖ), нейроэндокринными опухолями (НЭО), а также генерализованными опухолями поджелудочной железы; определение частоты и степени выраженности нефротоксичности на фоне проводимой терапии; изучение возможностей радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) «Нанолут, Lu177» для персонализированного подхода к лечению пациентов с генерализованными опухолями почки и мочевого пузыря.

Материалы и методы. Проведено 130 курсов ПРРТ 33 пациентам с МККРПЖ и 18 пациентам с НЭО, а также 10 курсов ПРРТ четырем пациентам с генерализованными прогрессирующими опухолями поджелудочной железы и рецептор-негативной НЭО. Оценка эффективности лечения проводилась по данным ПЭТ/КТ с РФЛП ⁶⁸Ga-ПСМА, ⁶⁸Ga-ДОТА-ТАТЕ или ⁶⁸Ga-ФАПИ. Интервал между сканированиями составлял 12–14 нед. в процессе терапии и через 3–6–12 мес. после ее завершения. Оценка патологических очагов производилась по шкале RECIST 1.1 по КТ-составляющей метода и по факту отсутствия/появления новых очагов гиперфиксации РФЛП для ПЭТ-части. Радиофармацевтический препарат ¹⁷⁷Lu «Нанолут, Lu177» вводился в диапазоне доз от 500–700 МБк до 2,9–3,0 ГБк с применением у части пациентов нефропротективного протокола (альбумин + лазикс с последующей компенсацией утраченного объема физиологическим раствором и электролитами).

Результаты. По результатам ПЭТ/КТ, частота объективных ответов у пациентов со злокачественными ново-

Introduction. The core concept of personalized nuclear medicine lies in developing theranostic pairs that enable simultaneous patient diagnosis and targeted therapeutic intervention.

Aim. To evaluate the efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), neuroendocrine tumors (NETs), and advanced pancreatic tumors; to assess the incidence and severity of treatment-associated nephrotoxicity; and to explore the potential of the radiopharmaceutical agent Nanolute, Lu-177 for personalized treatment of patients with advanced renal and bladder cancers.

Materials and Methods. A total of 130 PRRT courses were administered to 33 patients with mCRPC and 18 patients with NETs, along with 10 PRRT courses administered to four patients with advanced progressive pancreatic tumors and receptor-negative NETs. Treatment response was assessed using PET/CT with the radiopharmaceuticals ⁶⁸Ga-PSMA, ⁶⁸Ga-DO-TA-TATE, or ⁶⁸Ga-FAPI. Imaging intervals were 12–14 weeks during therapy and 3, 6, and 12 months post-treatment. Lesions were evaluated according to RECIST 1.1 criteria based on the CT component, and by the absence or emergence of new radiopharmaceutical-avid foci on PET. The radiopharmaceutical ¹⁷⁷Lu-Nanolutewas administered at doses ranging from 500–700 MBq to 2.9–3.0 GBq. Select patients received a nephroprotective protocol (albumin + furosemide, followed by volume replacement with saline and electrolytes).

Results. Based on PET/CT assessments, the objective response rate was 24.2 % (8 patients) in those with prostate

образованиями предстательной железы составила 24,2 % (восемь пациентов), тогда как у пациентов с НЭО этот показатель достиг 44,4 % (восемь пациентов). У 18 % (шесть человек) пациентов с мККРПЖ пептидная рецепторная терапия оказалась неэффективной. Продолжительность жизни до прогрессирования у пациентов с мККРПЖ составила от 2 до 17 мес., в среднем — $10,0 \pm 4,8$ мес.; продолжительность наблюдения за пациентами с НЭО составляет от 4 до 30 мес., в среднем — $19,2 \pm 10,0$ мес. При оценке распределения РФЛП «Нанолут, Lu177» выявлена патологическая гиперфиксация РФЛП в опухолевой ткани, которая зависела от введенной активности, размеров и локализации очагов. Повреждения почечной паренхимы у пациентов, проходивших терапию с использованием всех РФЛП, установлено не было.

Заключение. ПРРТ пациентов с мККРПЖ и НЭО продемонстрировала высокую эффективность, сопоставимую с литературными данными относительно продолжительности жизни без прогрессирования, частоты объективных ответов и возникновения нежелательных эффектов. «Нанолут, Lu177» представляет собой перспективный РФЛП для терапевтического воздействия на генерализованные опухоли почки и мочевого пузыря.

Ключевые слова: онкология; тераностика; ядерная медицина; радионуклидная терапия

Для цитирования: Станжевский А.А., Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Вазенина Д.А., Одинцова М.В., Чипига Л.А., Иванова А.А., Номоконова В.Б. Первый опыт проведения радионуклидной терапии с применением известных и инновационных радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2250

✉ Контакты: Вазенина Дарья Андреевна, dariavazzenina@mail.ru

Введение

Зарождение основ ядерной медицины произошло в конце 1940-х – начале 1950-х гг. и совпало с началом реализации советского атомного проекта. В этот период в СССР было налажено производство изотопов, применявшихся в промышленных и исследовательских целях [1]. История тераностики началась в начале XX в. с предположения Пауля Эрлиха о возможности создания лекарственного средства, избирательно уничтожающего опухолевые клетки, без нанесения существенного вреда организму человека в целом.

Первым тераностическим препаратом можно считать радиоактивный йод- ^{131}I [3, 4, 5]. В 1951 г. FDA (Food and Drug Administration) был зарегистрирован первый радиофармацевтический препарат (РФЛП) для лечения заболеваний щитовидной железы на основе ^{131}I , который активно применяется и по настоящее время [1]. Промышленное производство препарата ^{131}I , начатое с 2000 г., позволило практически полностью закрыть потребности российских клиник и даже осуществить экспортные поставки [1, 6].

В 1978 г. на базе лаборатории Института биофизики Минздрава СССР был впервые синтезирован радионуклид Фтор-18 (^{18}F). На сегодняшний день фтордезоксиглюкоза, меченная ^{18}F (^{18}F -ФДГ), является самым востребованным

cancer malignancies, while patients with NETs demonstrated a response rate of 44.4 % (8 patients). Peptide receptor radionuclide therapy was ineffective in 18 % (6 patients) with mCRPC. Progression-free survival among mCRPC patients ranged from 2 to 17 months, with a mean of 10.0 ± 4.8 months. Follow-up duration for NET patients ranged from 4 to 30 months, with a mean of 19.2 ± 10.0 months. Evaluation of the radiopharmaceutical Nanolute, Lu-177 revealed pathological tracer hyperaccumulation within tumor tissue, which correlated with administered activity, lesion size, and anatomical location. No renal parenchymal damage was observed in any patient undergoing therapy with these radiopharmaceutical agents.

Conclusion. PRRT demonstrated high efficacy in patients with mCRPC and NETs, with outcomes, including progression-free survival, objective response rates, and adverse event profiles, comparable to published literature. The radiopharmaceutical Nanolute, Lu-177 represents a promising agent for the treatment of advanced renal and bladder cancers.

Keywords: oncology; theranostics; nuclear medicine; radionuclide therapy

For Citation: Andrey A. Stanzhevskiy, Oleg E. Molchanov, Dmitry N. Maistrenko, Daria A. Vazhenina, Maria V. Odintsova, Larisa A. Chipiga, Anna A. Ivanova, Valeria B. Nomokonova. Initial clinical experience with established and novel radiopharmaceuticals for radionuclide therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2250

диагностическим РФЛП для ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией) в онкологии, кардиологии и неврологии [6].

С 2000 г. началось активное развитие ядерной медицины и молекулярной визуализации.

В эти же годы в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России введен в эксплуатацию один из первых ПЭТ-центров в стране. Проводились исследования возможностей ПЭТ/КТ в диагностике онкологических, кардиологических и психоневрологических заболеваний. За последние несколько лет были синтезированы и прошли регистрацию более 20 РФЛП. Зарегистрирован первый в России генератор для производства РФЛП «Рубидия хлорид, ^{82}Rb ».

На сегодняшний день приоритетными направлениями центра являются создание новых диагностических и лекарственных препаратов на основе биотехнологических методов, а также поиск, разработка и совершенствование существующих технологий в области ядерной медицины и тераностики.

С 2021 г. в центре проводится пептид-рецепторная терапия пациентам с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мККРПЖ) и идет исследование РФЛП «Нанолут, Lu177», направленного на микроокружение опухоли. С марта 2022 г. применяются

меченные лиганды соматостатиновых рецепторов (^{225}Ac -DOTA-TATE) для лечения генерализованных нейроэндокринных опухолей (НЭО). С декабря 2023 г. начато лечение пациентов с новообразованиями различных гистологических типов, гиперэкспрессирующих белок активации фибробластов (FAP), ^{225}Ac -ФАПИ.

В то же время, несмотря на значительные успехи тераностики, в клинической практике остается ряд нерешенных проблем, включая необходимость стандартизации протоколов визуализации, лечения и валидации биомаркеров. Требуют усовершенствования радиозащитные протоколы, направленные на снижение негативного влияния терапевтических РФЛП на здоровые органы и системы.

Исходя из этого, целями настоящего исследования являются:

- оценка эффективности пептидной рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) у пациентов с мКРПЖ, НЭО и генерализованными опухолями поджелудочной железы;
- определение частоты и степени выраженности нефротоксичности на фоне проводимого лечения;
- исследование возможностей радиофармпрепарата «Нанолют, Lu177» для персонализированного лечебного подхода у пациентов с генерализованными опухолями почек и мочевого пузыря.

Материалы и методы

В ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России проведено 130 курсов ПРРТ 33 пациентам с мКРПЖ и 18 пациентам с НЭО (поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки), а также 10 курсов ПРРТ пациентам с генерализованными прогрессирующими опухолями поджелудочной железы (аденокарциномами) и рецептор-негативной НЭО. Характеристика пролеченных пациентов представлена в табл. 1

Таблица 1. Характеристика пролеченных пациентов

Диагноз	Мужчины (n = 38)	Женщины (n = 17)	Средний возраст (лет)	Терапевтический РФЛП
мКРПЖ	33 (86,8 %)	–	65,3 ± 6,8	^{225}Ac -ПСМА
НЭО поджелудочной железы и 12-перстной кишки	3 (7,9 %)	15 (88,2 %)	50,11 ± 14,72	^{225}Ac -ДОТА-TATE
Аденокарцинома поджелудочной железы и рецептор-негативная НЭО 12-перстной кишки	2 (5,3 %)	2 (11,8 %)	63,75 ± 12,4	^{225}Ac -ФАПИ

Table 1. Characteristics of treated patients

Diagnosis	Men (n = 38)	Women (n = 17)	Average Age (years)	Therapeutic Radiopharmaceutical
mCRPC	33 (86.8 %)	–	65.3 ± 6.8	^{225}Ac -PSMA
NET of Pancreas and Duodenum	3 (7.9 %)	15 (88.2 %)	50.11 ± 14.72	^{225}Ac -DOTA-TATE
Pancreatic Adenocarcinoma and Receptor-Negative Duodenal NET	2 (5.3 %)	2 (11.8 %)	63.75 ± 12.4	^{225}Ac -FAPI

В качестве терапевтических РФЛП использовались меченные ^{225}Ac простатспецифический мембранный антиген (^{225}Ac -ПСМА), лиганды соматостатиновых рецепторов, тропные к рецепторам 2 типа (^{225}Ac -ДОТА-TATE), и ингибиторы белка активации фибробластов (^{225}Ac -ФАПИ).

Показаниями для проведения ПРРТ являлись: неэффективность предыдущего лечения, с прогрессированием на всех линиях терапии; наличие молекулярно-биологических мишеней, подтвержденных данными ПЭТ/КТ со специфическими носителями, меченными ^{68}Ga .

Проведено от одного до шести курсов ПРРТ с интервалом в 6–8 нед. Терапевтическая активность рассчитывалась по весу пациента — 100 кБк/кг, общий объем препарата составлял 15–20 мл. Введение РФЛП осуществлялось в кабинете системной лучевой терапии через катетеризированную периферическую вену медленно струйно (~ 5 мин.) для ^{225}Ac -ПСМА и ^{225}Ac -ФАПИ и с помощью инфузомата (~ 30 мин.) для ^{225}Ac -ДОТА-TATE.

Оценка эффективности лечения проводилась по данным ПЭТ/КТ с РФЛП ^{68}Ga -ПСМА, ^{68}Ga -ДОТА-TATE или ^{68}Ga -ФАПИ. Интервал между сканированиями составлял 8–14 нед. в процессе терапии и через 3–6–12 мес. после ее завершения. Патологические очаги оценивались по шкале RECIST 1.1 для КТ-части, по данным ПЭТ оценивались динамика SUVmax (Maximum Standardized Uptake Value) и факт появления/отсутствия очагов *de novo*. Также проводился регулярный мониторинг динамики общего состояния пациента по шкале ECOG, клинических и биохимических показателей крови, значений простат-специфического антигена (ПСА), хромогранина А и серотонина. Сроки обследований не были четко фиксированными и, при необходимости, корректировались индивидуально в зависимости от клинической ситуации.

С 2021 г. в центре идет исследование РФЛП, меченного ^{177}Lu — «Нанолут, Lu177», направленного на микроокружение опухоли. Препарат представляет собой бифункциональные наноантитела, специфичные к онкологическим биомаркерам GITR и CTLA4, меченные радиоизотопом Lu177, для системной лучевой терапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака и рака мочевого пузыря. Для оценки биораспределения вводимые диагностические активности составляли от 500–700 МБк до 2,9–3,0 ГБк.

Результаты

По результатам ПЭТ/КТ, частота объективных ответов у пациентов со злокачественными новообразованиями предстательной железы составила 24,2 % (восемь пациентов), у пациентов с НЭО — 44,4 % (восемь пациентов). При терапии мККРПЖ полный ответ наблюдался в 13 % (один пациент), частичный ответ — в 74 % (шесть пациентов), и стабилизация — в 13 % (один пациент) случаев. У больных с НЭО на момент окончания лечения полный ответ не был зафиксирован ни в одном случае, частичный ответ регистрировался в 13 % (один пациент), стабилизация — в 87 % (семь пациентов). Достигнута стабилизация процесса у одного пациента с рецептор-негативной НЭО после четырех курсов ^{225}Ac -ФАПИ.

В 18 % (у шести пациентов) случаев у больных с мККРПЖ пептид-рецепторная терапия была не эффективна — после второго и третьего курсов отмечалось прогрессирование заболева-

ния за счет метастатического поражения печени и множественного поражения костей скелета. У пациентов с НЭО (на конец декабря 2024 г.) зафиксирован один случай прогрессирования заболевания на сроке 28 мес. после завершения терапии. У пациентов с ЗНО поджелудочной железы зафиксировано продолжающееся прогрессирование процесса после первого-второго и третьего курсов лечения.

При оценке распределения РФЛП «Нанолут, Lu177» в диагностических (500–700 МБк до 2,9–3,0 ГБк) активностях была отмечена зависимость от вводимой дозы, влияющая на визуализацию опухолевой ткани. Качество изображения также зависело от размера и локализации очагов. При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) в разные временные промежутки (3, 24, 72, 120 и 144 ч), при введении диагностической активности в диапазоне 500–700 МБк визуализации метастатических очагов не было получено ни в одной временной точке. При введении большей активности 2,9–3,0 ГБк в части случаев отмечалась визуализация наиболее крупных очагов поражения, располагающихся в костной ткани (преимущественно литические очаги с мягкотканым компонентом). Наиболее контрастное соотношение опухоль/фон было отмечено при сканировании через 3 ч (рис. 1, а) после введения РФЛП. Через 24 ч сохранялась визуализация очага, но с более низкой контрастностью ввиду повышенного накопления РФЛП в мягких тканях (рис. 1, б).

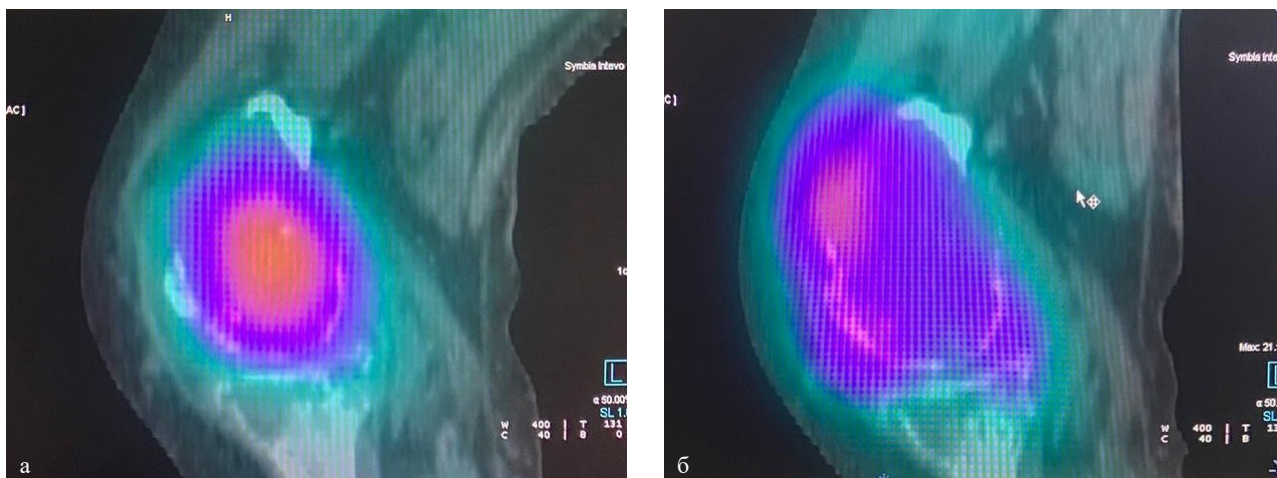


Рис. 1. Пациент с меланомой передней брюшной стенки pT2N0M0 IB. Оперативное лечение 2008. Прогрессирование 2019 — метастазы в подмышечные лимфатические узлы. Комплексное лечение в 2019 г. Прогрессирование от 01.2022. Иммунотерапия пембролизумабом с 03.2022. Стабилизация. Прогрессирование 2022 г. Терапия темозоломидом с 01.2023. Прогрессирование с 06.2023. Рис. 1, а — вторичное поражение левой бедренной кости ОФЭКТ/КТ через 3 ч после введения 2,9 ГБк РФЛП «Нанолут, Lu177».

Рис. 1, б — ОФЭКТ/КТ через 24 ч после введения 2,9 ГБк РФЛП «Нанолут, Lu177»

Fig. 1. A patient with stage pT2N0M0 IB melanoma of the anterior abdominal wall. Underwent surgical treatment in 2008. Disease progression in 2019 with metastases to axillary lymph nodes. Received comprehensive treatment in 2019. Further progression in January 2022. Initiated immunotherapy with pembrolizumab in March 2022, achieving disease stabilization. Subsequent progression in 2022. Treatment with temozolomide began in January 2023. Disease progression in June 2023 with secondary involvement of the left femur.

Fig. 1, a — SPECT/CT imaging 3 hours after administration of 2.9 GBq of the radiopharmaceutical Nanolute, Lu-177.

Fig. 1, b — SPECT/CT imaging 24 hours after administration of 2.9 GBq of Nanolute, Lu-177

Все участники исследования находились под медицинским наблюдением в течение нескольких дней после введения РФЛП. Контроль за их состоянием продолжался шесть и более месяцев и заключался в оценке общего самочувствия, а также клинико-биохимических показателей крови.

В связи с тем, что основным путем выведения РФЛП из организма является мочевыделительная система, нефротоксичность вызывает наибольшие опасения при проведении данного вида лечения.

По результатам, полученным в процессе наблюдения за пациентами вовремя и после

завершения курсов радионуклидной терапии ^{225}Ac -ПСМА и ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ, достоверных данных за повреждение почечной паренхимы получено не было. Оценку функции почек проводили по результатам ангионевросцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА перед каждым курсом и через 3–6 мес. после завершения полного цикла лечения, и расчетом клиренса креатинина. На рис. 2 и 3 приведены данные о скорости клубочковой фильтрации у пациентов с мКРПЖ в процессе терапии ^{225}Ac -ПСМА и у пациентов с НЭО в процессе терапии ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ.

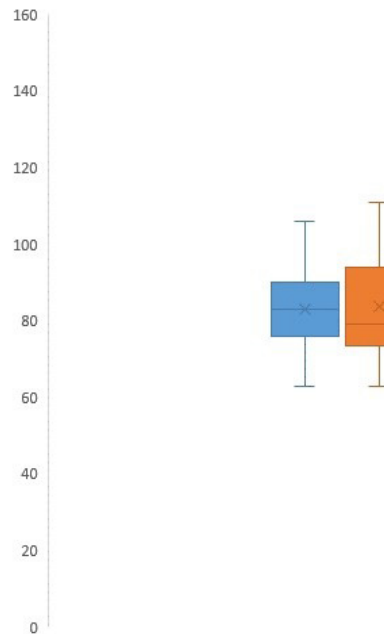


Рис. 2. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации у пациентов с мКРПЖ на фоне терапии ^{225}Ac -ПСМА и при динамическом наблюдении

Fig. 2. Glomerular filtration rate (GFR) dynamics in patients with mCRPC during ^{225}Ac -PSMA therapy and longitudinal follow-up

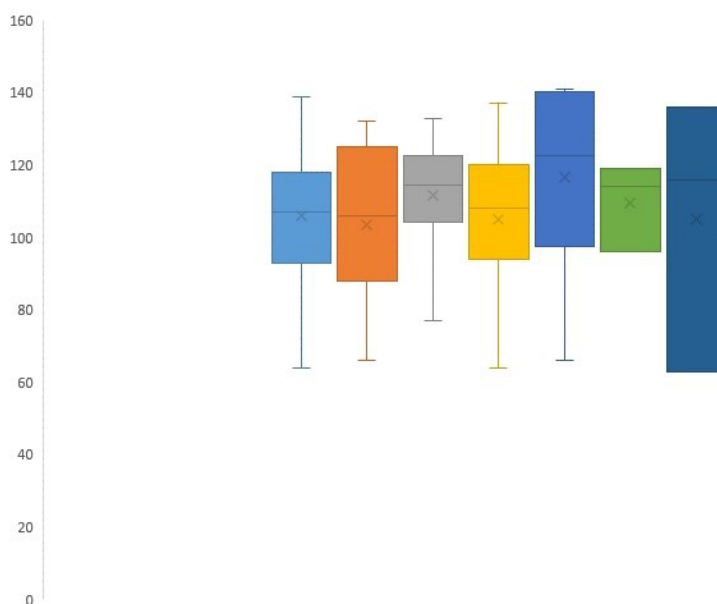


Рис. 3. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации у пациентов с НЭО на фоне терапии ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ и при динамическом наблюдении

Fig. 3. GFR dynamics in patients with NETs during ^{225}Ac -DOTA-TATE therapy and longitudinal follow-up

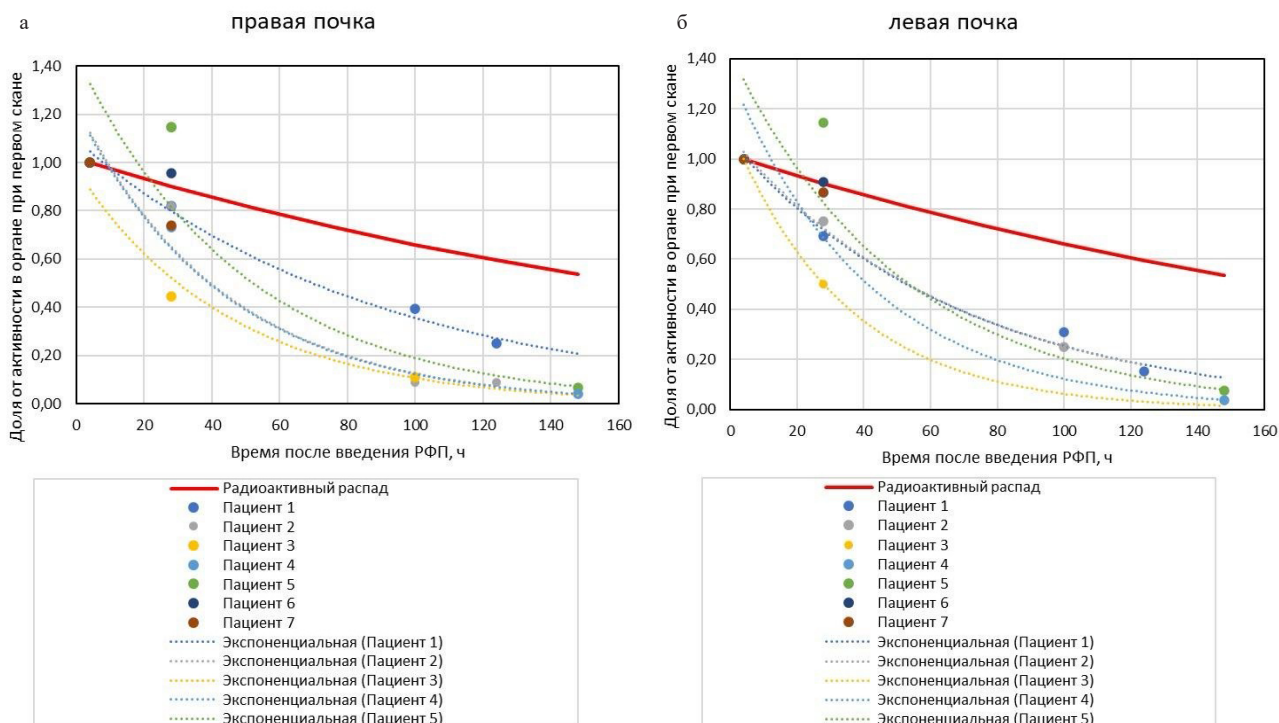


Рис. 4, а. Полуколичественная оценка (в каунтах) выведения РФЛП из почечной паренхимы правой почки. Рис. 4, б. Полуколичественная оценка (в каунтах) выведения РФЛП из почечной паренхимы левой почки
Fig. 4, a. Semi-quantitative assessment (in counts) of radiopharmaceutical clearance from the right renal parenchyma. Fig. 4, б. Semi-quantitative assessment (in counts) of radiopharmaceutical clearance from the left renal parenchyma

При проведении диагностических сканирований с РФЛП «Нанолют, Lu177» в нашем центре был апробирован протокол, включавший введение альбумина и лазикса, с последующим восполнением потерянного объема инфузией физиологического раствора и электролитов. Острых и отсроченных нежелательных реакций отмечено не было. Нефропротектор был применен к пациентам 2 и 3, пациенты 1, 4, 5, 6, 7 являлись контрольными. Полуколичественная оценка (в каунтах) выведения РФЛП из почечной паренхимы с применением нефропротекции и без нее приведены на рис. 4.

Отмечалось более быстрое выведение РФЛП из почечной паренхимы при использовании нефропротективного протокола, что позволило снизить дозу облучения почек у пациентов.

Обсуждение

Увеличение продолжительности жизни является одним из наиболее значимых показателей оценки эффективности проведенного лечения. По данным литературы, медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с мКРПЖ после лечения ^{225}Ac -ПСМА составляла 6 мес., объединенная медиана общей выживаемости (ОВ) — 12,75 мес. (8,1–17,5 мес.) [7, 8, 9, 10, 11]. По нашим данным, продолжительность жизни до прогрессирования у пациентов с мКРПЖ варьирует в диапазоне от 2 до 17 мес., составляя, в среднем, $10,0 \pm 4,8$ мес.

По данным L. Rubira, у пациентов с НЭО, получавших терапию аналогами соматостатина, меченными ^{225}Ac , при средней продолжительности наблюдения 24 мес. (5–41 мес.) медиана ОВ на момент анализа не была достигнута; таким образом, рассчитана 24-месячная вероятность выживания, составившая 70,8 % [12].

У пациентов с НЭО, проходивших ПРРТ в нашем центре, на конец декабря 2024 г. зафиксирован один случай прогрессирования заболевания через 28 мес. после завершения терапии, в остальных случаях прогрессирования процесса не выявлено. Продолжительность наблюдения составила от 4 до 30 мес., в среднем — $19,2 \pm 10,0$ мес. Хочется отметить, что у пациентов с НЭО после завершения лечения сохраняется пролонгированное действие терапии с прогрессивным уменьшением размеров очагов по RECIST 1.1, без появления новых очагов патологической гиперфиксации по ПЭТ.

Наш небольшой опыт лечения пациентов с новообразованиями, гиперэкспрессирующими FAP, демонстрирует привлекательность ПРРТ за счет возможности воздействия на широкий спектр злокачественных новообразований, хорошей переносимостью процедуры, отсутствия выраженных гематологических осложнений и большого интервала между курсами. Несмотря на множество значимых плюсов, у данного вида лечения есть ряд ограничений. К ним относятся: объем метастатического поражения печени не

более 50 %, отсутствие воспалительных изменений в поджелудочной железе, высокая вероятность развития неконтролируемого опухолевого распада за счет быстрой гибели злокачественных клеток в хорошо васкуляризованных очагах, возможность оценки эффективности лечения только при помощи ПЭТ/КТ с соответствующим диагностическим РФП — ^{68}Ga -ФАПИ, который в настоящий момент является ограниченно доступным.

В ходе работы осуществлено создание терапевтической пары $\text{Ga}^{68}/\text{Lu}^{177}$ для возможности персонализированного подхода к ведению пациентов с генерализованными опухолями почки и мочевого пузыря. При исследованиях первых моделей диагностического РФЛП «Наногал, Ga^{68} » были отмечены отсутствие накопления в зонах интереса, ярко выраженная сосудистая фаза и быстрая кумуляция в почечной паренхиме. Однако после модификации химического соединения данные проблемы были устранены, и ПЭТ/КТ с «Наногал, Ga^{68} » показала высокую чувствительность в выявлении патологических очагов.

В процессе исследования «Нанолют, Lu^{177} » отмечено: при одинаковых дозах введенной активности, схожих очагах поражения (локализация, размеры, гистология) отмечалось избирательное накопление у одних пациентов и отсутствие такового у других.

С учетом нефротоксичности всех РФЛП, применяемых для ПРРТ, разработка нефропротективных протоколов становится одной из наиболее важных задач.

В большинстве зарубежных исследований ПРРТ с ^{225}Ac -ПСМА была выявлена низкая токсичность. Наиболее частым побочным эффектом являлась ксеростомия, которая наблюдалась у 73,9 % пациентов (95 % ДИ: 67,6–79,5 %) и проявлялась токсичностью I и II степени тяжести. Гематологическая токсичность и нефротоксичность отмечались лишь в 3,76 % случаев (95 % ДИ: 1,5–7,6) [8–11, 13–15].

В публикациях, посвященных терапии ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ, отмечалось отсутствие гематологической или почечной токсичности 4–5-й степени по критериям STCAE v5.0 у всех пациентов. ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ обладает достаточной стабильностью *in vivo* и высокой способностью проникать в опухоль, а его основное токсическое действие сопоставимо с аналогами, меченными ^{177}Lu . При терапии ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ наблюдалось более выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в год по сравнению с ^{177}Lu -ДОТА-ТАТЕ на 11–15 и 6–10 % соответственно [16].

У наших пациентов, прошедших ПРРТ, отмечалось значительное колебание СКФ в пределах

3–27 % от исходного уровня как в сторону снижения, так и сторону увеличения значений. Ни у одного пациента СКФ на всех этапах наблюдения не была ниже 60 мл/мин.

При оценке нефротоксичности у РФЛП «Нанолют, Lu^{177} » острого поражения почек выявлено не было. У одного пациента после однократного введения препарата в период от 4 до 10 мес. отмечалось нарастание креатинина в сыворотке крови до 237 мкмоль/л и мочевины до 19,55 ммоль/л. Такие показатели, вероятно, были обусловлены обострением хронической сердечно-сосудистой патологии.

Опираясь на литературные данные по применению способов защиты почек от нежелательного воздействия ПРРТ, мы использовали у пациентов с мККРПЖ и аденокарциномами поджелудочной железы инфузионное введение 1,5–2 л физиологического раствора после инъекции лекарственного препарата. У пациентов с НЭО в день проведения терапии в течение 8–10 ч применялись инфузии раствора аминокислот.

Одним из путей снижения нежелательного воздействия на почки также может стать изменение технологии синтеза РФЛП. Однако снижение нефротоксичности, которое достигается изменением размеров молекулы РФЛП, приводит к его захвату клетками ретикуло-эндотелиальной системы, что диктует необходимость разработки эффективных модификаций наночастиц путем пегилирования.

Таким образом, разработка новых РФЛП сопряжена с определенными проблемами, которые могут проявиться только на клиническом этапе. Отсутствие возможности предсказать факт развития и степень выраженности побочных явлений требуют совершенствования способов защиты нетаргетных органов на разных уровнях производства и клинического применения.

Заключение

ПРРТ пациентов с мККРПЖ и НЭО продемонстрировала высокую эффективность, сопоставимую с литературными данными, относительно продолжительности жизни без прогрессирования, частоты объективных ответов и возникновения нежелательных эффектов.

«Нанолют, Lu^{177} » представляет собой перспективный РФЛП для терапевтического воздействия на диссеминированные опухоли почки и мочевого пузыря.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке МЗ РФ в рамках государственного задания 124021900104-8 «Клинические исследования (I–II фаз) радиофармацевтического лекарственного препарата на основе бифункциональных наноантител, специфичных к онкологическим биомаркерам GTR и CTLA4, для системной лучевой терапии распространенных форм рака почки и мочевого пузыря»

Funding

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of state task 124021900104-8 Clinical trial (phases I-II) of a radiopharmaceutical drug based on bifunctional nanoantibodies specific to oncological biomarkers GTR and CTLA4 for systemic radiation therapy of common forms of kidney and bladder cancer.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования. Использование всех РФЛП были одобрены на заседаниях ЛЭК № 02-02/2021 от 19.02.2021, № 03-04/2021 от 30.04.2021, № 02-06/2021 г. и № 01-01/2023 от 26.01.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients included in the study received treatment within routine clinical practice after providing written informed consent for therapy. No personal patient data were used in this study. The use of all radiopharmaceuticals was approved by the Local Ethics Committee (Protocols No. 02-02/2021 dated 19 February 2021; No. 03-04/2021 dated 30 April 2021; No. 02-06/2021; and No. 01-01/2023 dated 26 January 2023).

Участие авторов

Станжевский А.А. — существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение публикуемой версии; Молчанов О.Е. — существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ и интерпретация данных; Майстренко Д.Н. — существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение публикуемой версии; Важенина Д.А., Одинцова М.В., Чипига Л.А., Иванова А.А. — существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ и интерпретация данных, составление черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; Номоконова В.Б. — составление черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Author Contributions

Stanzhevskiy A.A.: substantial contribution to study conception, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript;
Molchanov O.E.: substantial contribution to study conception, data analysis and interpretation;
Maistrenko D.N.: substantial contribution to study conception, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript;
Vazhenina D.A., Odintsova M.V., Chipiga L.A., Ivanova A.A.: substantial contribution to study conception, data analysis and interpretation, manuscript drafting with valuable intellectual input;
Nomokonova V.B.: manuscript drafting with valuable intellectual input.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петров С. Лечение излучением. Вестник Атомпрома: информационно-аналитическое издание. Медицина и биотехнологии. 2020; 10: 8-10. [Petrov S. Radiation treatment. Bulletin of Atomprom: information and analytical publication. *Medicine and Biotechnology*. 2020; 10: 8-10 (In Rus)]. <https://atomvestnik.ru/2020/10/01/lechenie-izlucheniem/>
2. Куриленко Т.С., Литвинов А.В. «Магическая пуля» Пауля Эрлиха (К 100-летию со дня смерти основоположника химиотерапии лауреата Нобелевской премии Пауля Эрлиха). Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. 2015; 17(4): 291-296. [Kurylenko T.S., Litvinov A.V. "The Magic Bullet" by Paul Ehrlich (On the 100th anniversary of the death of the founder of chemotherapy, Nobel Prize winner Paul Ehrlich). *Clinical Microbiology, Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 17(4): 291-296 (In Rus)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/volshebnyaya-pulya-ili-rozhdenie-himioterapii>
3. Keston A., Ball R., Frantz V., Palmer W. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science*. 1942; 95(2466): 362-363.-DOI: 10.1126/science.95.2466.362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17745299/>
4. Leiter L., Seidlin S., Marinelli L., Baumann E. Adenocarcinoma of the thyroid with hyperthyroidism and functional metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1946; 6(3): 247-261.-DOI: 10.1210/jcem-6-3-247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21025117/>
5. Seidlin S., Rossman I., Oshry E., Siegel E. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid: A six-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab*. 1949; 9: 1122-1137.-DOI: 10.1210/jcem-9-11-1122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15395978/>
6. Omer A., Cetin D., Harikrishna K., et al. [¹⁸F]-PET and fluorescence imaging agent targeting prostate-specific membrane antigen: First-in-human study. *Clin Genitourin Cancer*. 2021; 19(5): 405-416.-DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879400/>
7. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., et al. Targeted α-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl Med*. 2018; 59(5): 795-802.-DOI: 10.2967/jnumed.117.203539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326358/>
8. Sathekge M., Bruchertseifer F., Vorster M., et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving ²²⁵Ac-PSMA-617 radioligand therapy. *J Nucl Med*. 2020; 61(1): 62-9.-DOI: 10.2967/jnumed.119.229229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101746/>
9. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K., et al. Efficacy and safety of ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Theranostics*. 2020; 10(20): 9364-77.-DOI: 10.7150/thno.48107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802197/>
10. Feurecker B., Tauber R., Knorr K., et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA. *Eur Urol*. 2021; 79(3): 343-50.-DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293081/>
11. van der Doelen M.J., Mehra N., van Oort I.M., et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation

- therapy. *Urol Oncol.* 2021; 39(10): e7-729.e16.-DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.12.002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33353867/>
12. Rubira L., Deshayes E., Santoro L., et al. ²²⁵Ac-Labeled somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors: From radiochemistry to clinic. *Pharmaceutics.* 2023; 15(4): 1051.-DOI: 10.3390/pharmaceutics15041051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111537/>
 13. Sathekge M., Bruchertseifer F., Knoesen O., et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(1): 129-38.-DOI: 10.1007/s00259-018-4167-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232539/>
 14. Zacherl M.J., Gildehaus F.J., Mittlmeier L., et al. First clinical results for PSMA-targeted α -therapy using ²²⁵Ac-PSMA-I&T in advanced-mCRPC patients. *J Nucl Med.* 2021; 62(5): 669-74.-DOI: 10.2967/jnumed.120.251017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008928/>
 15. Satapathy S., Mittal B.R., Sood A., et al. Health-related quality-of-life outcomes with actinium-225-prostate specific membrane antigen-617 therapy in patients with heavily pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Indian J Nucl Med.* 2020; 35(4): 299-304.-DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_130_20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33642753/>
 16. Rolleman E.J., Krenning E.P., Bernard B.F., et al. Long-term toxicity of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 219-227.-DOI: 10.1007/s00259-006-0232-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021812/>

Поступила в редакцию / Received / 16.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information/ ORCID

Андрей Алексеевич Станжевский / Andrey A. Stanzhevskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>; eLibrary SPIN: 4025-4260.

Олег Евгеньевич Молчанов / Oleg E. Molchanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-1720>; eLibrary SPIN: 5557-6484.

Дмитрий Николаевич Майстренко / Dmitriy N. Maistrenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>; eLibrary SPIN: 7363-4840.

Дарья Андреевна Важенина / Daria A. Vazhenina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6236-709X>; eLibrary SPIN: 2411-6704.

Мария Викторовна Одинцова / Maria V. Odintsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1795-6933>; eLibrary SPIN: 4696-4948.

Лариса Александровна Чипига / Larisa A. Chipiga / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9153-3061>; eLibrary SPIN: 3920-7798.

Анна Александровна Иванова / Anna A. Ivanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9239-4814>; eLibrary SPIN: 6111-3095.

Валерия Борисовна Номоконова / Valeria B. Nomokonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-8341>; eLibrary SPIN: 3614-6669.

