

Рак предстательной железы: перспективы радионуклидной терапии. Обзор литературы

А. А. Васильев¹, М. Ю. Кукош^{2,3,4}, А. М. Симонян¹, В. А. Макеев¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

⁴ ООО «МЕЛАНОМА ЮНИТ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Радионуклидная терапия представляет собой динамично развивающееся направление лечения, а появление ПСМА-направленной радионуклидной терапии является инновационным прорывом в лечении больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор литературы на основе актуальных публикаций в базах данных PubMed, e.library.ru, cyberleninka.ru за период 2016–2024 гг. В обзор включены результаты ключевых клинических исследований III фазы (ALSYMPCA, VISION, PSMAfore), мет-анализов, а также данные российских исследовательских центров.

Результаты и обсуждение. Представлены современные достижения в области радионуклидной терапии рака предстательной железы, включая применение радия-223, ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 и ²²⁵Ac-ПСМА-617. Детально рассмотрены механизмы действия радиофармпрепаратов, показания к применению, результаты клинических исследований и перспективные комбинированные стратегии с иммунотерапией и таргетными препаратами. Определен профиль пациентов для каждого вида радионуклидной терапии.

Выводы. Радий-223 и ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 доказали свою эффективность в увеличении общей выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Перспективным направлением является применение альфа-излучателей и комбинированных подходов, а также использование радионуклидной терапии на ранних стадиях заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, радионуклидная терапия, радиолигандная терапия, ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617, радий-223, ²²⁵Ac-ПСМА-617, метастатический кастрационно-резистентный рак

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prostate cancer: prospects of radionuclide therapy: literature review

A. A. Vasiliev¹, M. Yu. Kukosh^{2,3,4}, A. M. Simonyan¹, V. A. Makeev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiology Centre, Obninsk, Russia

⁴ MELANOMA UNIT LLC, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Radionuclide therapy represents a dynamically developing treatment direction, and the emergence of PSMA-targeted radionuclide therapy is an innovative breakthrough in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Materials and methods. An analytical literature review was conducted based on current publications from the PubMed, e.library.ru, and cyberleninka.ru databases for the period 2016–2024. This review includes results of key phase III clinical trials (ALSYMPCA, VISION, PSMAfore), as well as data from Russian research centers.

Results and discussion. Modern advances in radionuclide therapy of prostate cancer are presented, including the use of radium-223, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, and ²²⁵Ac-PSMA-617. Mechanisms of action, indications, clinical trial outcomes, and promising combined strategies with immunotherapy and targeted agents are detailed. Patient profiles for each type of radionuclide therapy are defined.

Conclusions. Radium-223 and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 have demonstrated effectiveness in improving overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prospective directions include the use of alpha-emitters, combination approaches, and earlier application of radionuclide therapy in disease progression.

KEYWORDS: prostate cancer, radionuclide therapy, radioligand therapy, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, radium-223, ²²⁵Ac-PSMA-617, metastatic castration-resistant cancer

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у мужчин и является пятой причиной онкологической смертности в мужской популяции во всем мире. Согласно мировой статистике, в 2022 году было выявлено свыше 1 460 000 новых случаев заболевания, а количество

летальных исходов достигло 396 000 [1]. Прогнозируется, что к 2040 году масштаб проблемы заболеваемости РПЖ существенно возрастет: ожидается около 2,4 миллиона новых диагнозов и 712 000 смертельных случаев, причем этот рост будет обусловлен исключительно демографическими факторами – старением населения и увеличением его численности в мировом масштабе [2].

Анализ статистических данных за 2023 год показал, что стандартизированный показатель заболеваемости в Российской Федерации составил 50,33 на 100 тыс. населения, а стандартизированный показатель смертности – 10,33 на 100 тыс. населения. В отчетный период зарегистрировано 58847 новых случаев заболевания среди мужчин. Следует отметить, что у 18,9% пациентов метастатический процесс диагностируется уже при первичном обращении [3].

Несмотря на то, что гормональная терапия остается фундаментальным компонентом системного лечения больных метастатическим РПЖ [4], неизбежное развитие резистентности к гормональному воздействию представляет фундаментальную проблему современной онкологии. Медиана времени до прогрессирования заболевания на фоне андроген-депривационной терапии у пациентов с метастатическим РПЖ не превышает 24 месяцев [5]. При этом, переход заболевания в кастрационно-резистентную фазу сопровождается значительным ухудшением прогноза: пятилетняя общая выживаемость не превышает 30% [6]. Костные метастазы развиваются у 90% пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты (МКРРПЖ), при этом последующее формирование висцеральных метастазов ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом [6].

Растущая распространенность онкологических заболеваний, включая увеличение числа случаев метастатических [7, 8] и кастрационно-резистентных форм РПЖ, ставит перед клинической онкологией задачу разработки инновационных терапевтических подходов. Существующие методы системной терапии, несмотря на определенную эффективность, сопровождаются выраженной токсичностью, а прогноз, зачастую, остается неудовлетворительным, что требует разработки принципиально новых стратегий лечения [9]. С другой стороны, прогресс в области молекулярной диагностики способствовал формированию концепции «тераностики» – комплексного подхода, сочетающего диагностические и терапевтические компоненты [10]. Результатом этого стала разработка как инновационных лекарственных средств, так и фундаментально новых способов их доставки к определенным (таргетным) тканям.

Последние два десятилетия ознаменовались существенным прорывом в терапии РПЖ, в том числе его кастрационно-резистентных форм [5]. Терапевтический арсенал расширился за счет внедрения инновационных препаратов и методик, среди которых: химиопрепараты таксанового ряда (доцетаксел, кабацитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (абиратерон) и антиандрогены второго поколения (энзалутамид), PARP-ингибиторы, а также радиофармацевтические средства – радий-223 и недавно разработанный лютеций-177, конъюгированный с лигандом к простат-специфическому мембранному антигену-617 (¹⁷⁷Lu-ПСМА-617) [5, 11].

Комплексное применение этих терапевтических опций привело к значительному улучшению контроля над заболеванием, достоверному увеличению показателей общей выживаемости и существенному повышению качества жизни пациентов с метастатическим РПЖ.

Радионуклидная терапия (РНТ) имеет довольно давнюю историю применения, начиная с использования йода-131 (¹³¹I) в 1940-х годах для лечения заболеваний щитовидной железы, основанного на способности тиреоцитов избирательно захватывать йод [12]. В настоящее время этот метод показывает многообещающие результаты в лечении различных онкологических заболеваний, открывая дополнительные возможности для пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО), когда стандартные методы лечения исчерпывают свои возможности. Ключевое преимущество РНТ – таргетное воздействие на раковые клетки со значительно меньшим нежелательным влиянием на интактные ткани.

В обзоре подробно рассмотрены и проанализированы современные достижения в области РНТ в лечении рака предстательной железы. Особое внимание уделено инновационным методам, разработанным за последние годы, их клинической эффективности и перспективам дальнейшего применения.

Материалы и методы

Нами проведен поиск, синтез и анализ релевантных публикаций в базах данных eLibrary.ru, cyberleninka.ru, PubMed по следующим ключевым словам: «рак предстательной железы» («prostate cancer»), «радионуклидная терапия» («radionuclide therapy»), «простат-специфический мембранный антиген» («prostate-specific membrane antigen», PSMA), «¹⁷⁷Lu-ПСМА-617» («¹⁷⁷Lu-PSMA-617»), «радий-223» («radium-223»), «²²⁵Ac-ПСМА-617» («²²⁵Ac-PSMA-617»), «метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы» («metastatic castration-resistant prostate cancer», mCRPC) за период 2016–2024 гг.

Исключены тезисы конференций, диссертации и их авторефераты, описания клинических наблюдений и их серий, комментарии редакции, обзорные статьи, патенты. После изучения заголовков публикаций, оценки аннотаций и изучения текстов статей отобраны и включены в настоящий обзор 51 из них.

Результаты и обсуждение

Радиоизотопы, используемые в радионуклидной терапии

Изотопы, используемые в РНТ, характеризуются различными ядерно-физическими свойствами (табл. 1) [11].

Наиболее изученными и распространенными в клинической практике являются бета-излучатели. Бета-частицы проникают в ткани на средние расстояния и могут воздействовать на группы опухолевых клеток.

Таблица 1

Ядерно-физические свойства радионуклидов, применяемых в терапии рака предстательной железы

Тип излучения	Бета-излучение	Альфа-излучение	Электроны Оже
Радионуклиды	¹⁷⁷ Lu, ¹⁶¹ Tb, ⁶⁷ Cu, ¹⁹⁹ Y	²²³ Rn, ²²⁵ Ac, ²²³ Ra, ²¹² Pb	¹⁶¹ Tb
Длина пробега	0,1–10 мм (100–600 клеток)	<80 мкм (2–10 клеток)	<1 мкм (<1 клетки)
Линейный перенос энергии (LET)	<1 кэВ/мкм	50–230 кэВ/мкм	1–23 кэВ/мкм

В последнее время ученые проявляют повышенный интерес к альфа-излучателям. Эти радиоизотопы обладают очень высокой энергией (высоким линейным переносом энергии, LET), обладают малой длиной пробега в тканях, затрагивая лишь от 2 до 10 соседних клеток. Такая особенность позволяет вызывать более серьезные повреждения ДНК опухолевых клеток, чем бета-частицы. Благодаря этому альфа-излучатели способны преодолевать устойчивость опухолей к ионизирующему излучению, развивающуюся в процессе лечения. Они идеально решают задачу эрадикации микрометастазов. При этом воздействие на окружающие интактные ткани остается минимальным, что значительно снижает риск побочных эффектов.

Другим перспективным направлением являются эмиттеры электронов Оже. Это особый тип излучателей с еще более узким спектром действия. Они обладают высоким повреждающим потенциалом, но воздействуют практически только на одну клетку. Это позволяет индуцировать точечное повреждение исключительно опухолевых клеток, обеспечивая максимально возможную на сегодня прецизионность лечения.

Таким образом, вектор развития современной РНТ – использование более мощных и прецизионных радиофармпрепаратов. Определенный клинический интерес представляет комбинирование различных типов радиоизотопов, поскольку это позволяет объединить их преимущества для достижения оптимального терапевтического эффекта.

В отличие от химиотерапии, ответ на лечение РНТ достигается быстро, уже после первого введения радиофармпрепарата. Важен и тот факт, что радиобиологическая основа лечения позволяет проводить последовательную оценку мишени непосредственно перед каждым последующим введением. Так проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии после введения радиофармпрепарата позволяет визуализировать резидуальную опухолевую массу и экспрессию мишени, что применяется для планирования дальнейшего лечения.

Радионуклидная терапия при раке предстательной железы

Первые шаги в РНТ мКРРПЖ с костными метастазами были предприняты в конце 90-х и начале 2000-х годов и заключались в использовании стронция-89, самария-153 и рения-186. Данные бета-излучающие радионуклиды продемонстрировали определенную эффективность в палиативном лечении болевого синдрома, обусловленного костными метастазами. Однако, несмотря на широкое клиническое применение, ни один из этих изотопов не смог продемонстрировать статистически значимого влияния на показатели общей выживаемости [13].

Значительным шагом вперед стал радий-223 (^{223}Ra) – первый альфа-излучающий радиофармацевтический препарат для лечения мКРРПЖ, получивший официальное одобрение благодаря доказанному увеличению общей выживаемости [14]. Механизм действия радия-223 основан на его химическом сходстве с кальцием, что обеспечивает его избирательное накопление в участках костного ремоделирования, характерных для метастатического поражения. ^{223}Ra не соединен с ПСМА-таргетными молекулами, а связывается с костным матриксом в остеобластической

среде метастазов. Альфа-частицы, испускаемые ^{223}Ra , обладают высокой линейной передачей энергии и коротким пробегом (менее 100 мкм), что обеспечивает мощное локальное противоопухолевое действие при минимальном повреждении окружающих интактных тканей.

Масштабное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ III фазы ALSYMPCA включило 921 пациента с мКРРПЖ, у которых диагностировалось не менее двух костных метастазов при отсутствии висцеральных поражений [15]. Участников КИ рандомизировали в две группы: получавших терапию радием-223 в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) (50 кБк / кг, 1 раз в 4 нед, 6 инъекций) и группу, получавшую плацебо с НПТ. Результаты продемонстрировали убедительное преимущество радия-223: медиана общей выживаемости в исследуемой группе достигла 14,9 мес., что существенно превысило показатель группы плацебо (11,3 мес.). Помимо увеличения продолжительности жизни, терапия радием-223 характеризовалась лучшим профилем безопасности с меньшей частотой тяжелых побочных эффектов 3–4 степени (56% против 62% в группе плацебо). Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов, получавших ^{223}Ra , отмечалось значительное улучшение показателей качества жизни (25% против 16% в контрольной группе; $p = 0,02$).

В публикации 2024 года В. М. Перепухов с соавт. [16] делают выводы о том, что терапия радием-223 демонстрирует значительное улучшение общей выживаемости, способствует снижению количества метастатических очагов в костях, уменьшает интенсивность болевого синдрома, а также характеризуется хорошей переносимостью. Авторы также отмечают, что продолжительность жизни пациентов, завершивших полный курс терапии (6 введений) превышает аналогичный показатель у больных с досрочным прекращением лечения. Кроме того, исследователи подчеркивают, что сочетанное применение остемодулирующих агентов позволяет снизить риск развития патологических переломов в процессе лечения радием-223.

Таким образом, в настоящее время радий-223 – первый радиофармацевтический препарат для таргетного лечения костных метастазов, входящий в российские и зарубежные клинические рекомендации, стандарты лечения мКРРПЖ. Он является препаратом выбора для терапии 2-й линии пациентов с мКРРПЖ с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов [4].

Простатспецифический мембранный антиген

Простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой мембранный гликопротеин, который обнаруживается в значительных концентрациях как в эпителиальных клетках здоровых людей, так и у пациентов с РПЖ. В норме ПСМА обнаруживается преимущественно в секреторных клетках эпителия простаты, при этом уровень его экспрессии в других органах (почки, слюнные железы, тонкий кишечник) крайне низок. Однако клетки всех гистотипов РПЖ характеризуются активной экспрессией данного маркера. Примечательно, что уровень экспрессии ПСМА в клетках предстательной железы при РПЖ в 100–1000 раз превышает показатели в других тканях и нормальных клетках простаты. Важно отметить, что интенсивность экспрессии

ПСМА существенно возрастает при распространенном метастатическом РПЖ и достигает максимальных значений при кастрационно-резистентном РПЖ. В отличие от ПСА, ПСМА не циркулирует в кровотоке, что делает его идеальным тканеспецифичным маркером РПЖ и оптимальной мишенью для применения методов радионуклидных визуализации и таргетной терапии [17]. В двух систематических обзорах подтверждено, что использование ПСМА-направленных радиотрассоров значительно улучшает выявление метастатических очагов в случае биохимического рецидива, в том числе при низких уровнях ПСА (<2 нг/мл) [18, 19].

Радионуклид ^{177}Lu -ПСМА-617

Среди β -излучающих терапевтических радионуклидов ^{177}Lu обладает оптимальными характеристиками для РНТ [20]:

- наличие в спектре γ -излучения с энергией 208 кэВ позволяет проводить контрольные скintiграфические исследования после каждого введения РФП для анализа его распределения в мишени, что обеспечивает возможность прогнозирования успешности терапии;
- невысокая средняя энергия и хороший радиационный выход β -частиц обеспечивают прецизионное облучение метастатических очагов;
- критические органы (слюнные железы и почки) получают меньшую лучевую нагрузку, что выгодно выделяет ^{177}Lu в ряду других радиофармпрепаратов.

Эффективность ^{177}Lu -ПСМА-617 при мКРРПЖ была продемонстрирована в исследованиях II фазы LuPSMA (2018) и TheraP (2021) [21]. В исследовании TheraP ^{177}Lu -ПСМА-617 показал значительное преимущество перед кабазитакселом в достижении первичной конечной точки (снижение ПСА $\geq 50\%$): 66% против 37% ($p < 0,001$) (рис. 1) [22].

Также наблюдались лучшие объективный ответ (48% против 24%, $p = 0,019$) и профиль безопасности с меньшим количеством побочных эффектов 3–4 степени (33% против 53%). Хотя разница в общей выживаемости не была статистически значимой (19,1 против 19,6 месяцев), пациенты группы ^{177}Lu -ПСМА-617 показали преимущество в показателях времени до прогрессирования боли и времени до ухудшения состояния здоровья.

В марте 2022 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение ^{177}Lu -ПСМА-617 для лечения мКРРПЖ, включая случаи с висцеральными метастазами, у пациентов после терапии антиандрогенами второго поколения и таксановыми режимами химиотерапии. Это одобрение регулятора в значительной степени базировалось на положительных результатах исследования VISION, опубликованных в 2021 году (рис. 2) [21, 23]. В исследование было рандомизировано 831 пациента с мКРРПЖ, ранее

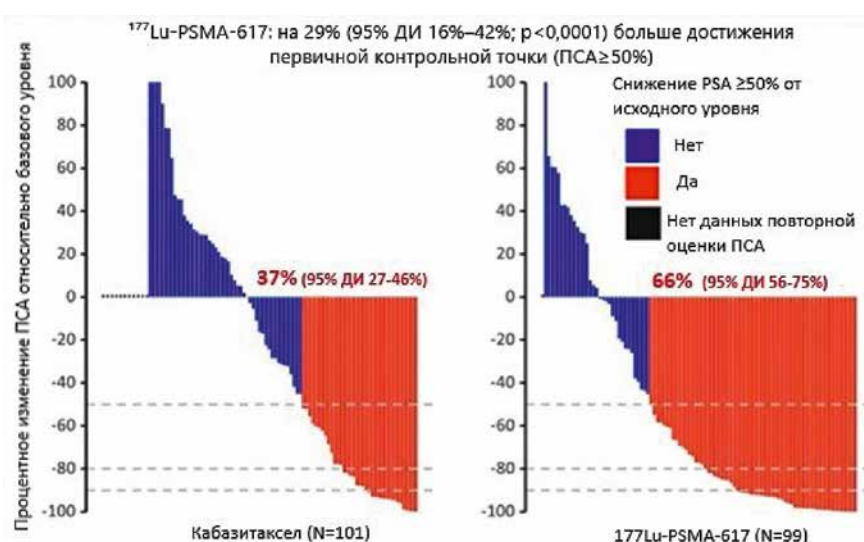


Рисунок 1. Столбчатые диаграммы, отражающие изменения уровня ПСА от исходного значения в исследовании TheraP. Каждый столбец представляет отдельного пациента в группах кабазитаксела (N=101) и ^{177}Lu -ПСМА-617 (N=99). Красным обозначены пациенты со снижением ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня, синим – без достижения этого порога, черным – нет данных повторной оценки ПСА.

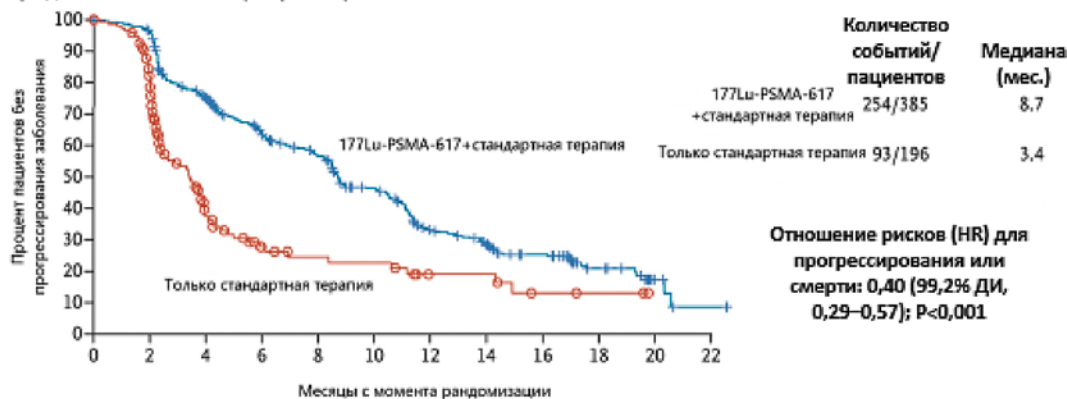
получавших ингибиторы андрогенного сигнала и/или антиандрогены 2-го поколения, а также химиотерапию препаратами таксанового ряда [24]. При медиане наблюдения 20,9 месяца, добавление ^{177}Lu -ПСМА-617 к стандартной терапии значимо увеличило как выживаемость без радиологического прогрессирования (медиана – 8,7 против 3,4 месяца), так и общую выживаемость (медиана – 15,3 против 11,3 месяца).

Хотя при применении ^{177}Lu -ПСМА-617 наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений 3–4 степени по сравнению с контрольной группой (52,7% против 38,0%), РНТ хорошо переносилась.

Таким образом, на данный момент РНТ с ^{177}Lu -ПСМА рекомендована пациентам с мКРРПЖ, исчерпавшим традиционные возможности противоопухолевого лечения или имеющие к ним противопоказания [5]. Однако изучение эффективности и безопасности ПСМА-направленной терапии лютецием-177 продолжается в различных клинических исследованиях (КИ), направленных на расширение возможностей применения данного подхода при РПЖ. Неоднозначны результаты КИ VISION: хотя ^{177}Lu -ПСМА-617 и показал улучшение выживаемости при мКРРПЖ, результаты исследования следует интерпретировать критично. Так контрольная группа получала ограниченное, и не всегда наиболее эффективное лечение (часть пациентов могла получить лучшие лечебные опции вне исследования), в то время как значительное число участников выбыло из контрольной группы, что повлияло на достоверность сравнительного анализа [25]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для оптимального применения ^{177}Lu -ПСМА.

В настоящее время проводится ряд перспективных КИ, направленных на оценку эффективности ^{177}Lu -ПСМА как в более ранних линиях терапии, так и в сочетании с другими методами лечения. Несмотря на то, что окончательные результаты этих работ пока не опубликованы, их дизайн и предварительные данные позволяют оценить потенциальные направления развития данного метода. Так исследование Bullseye (NCT04443062) представляет собой клиническое испытание II фазы, в котором изучается

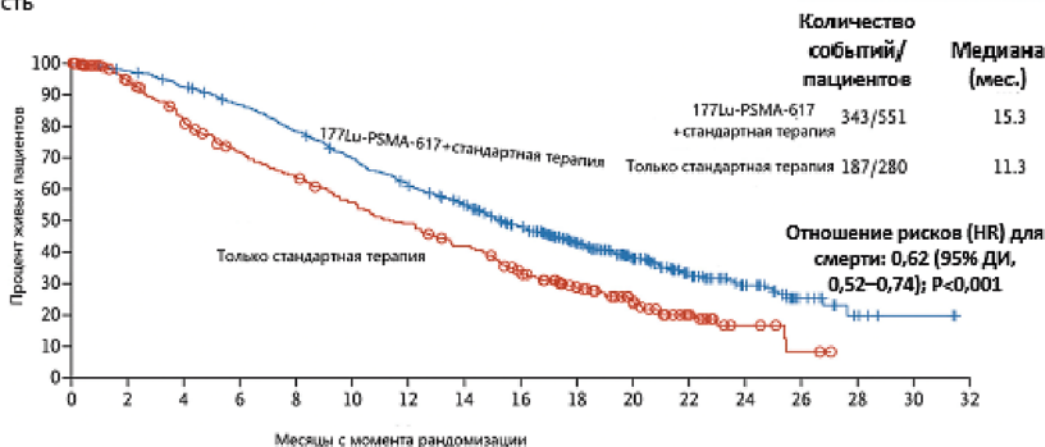
А Выживаемость без радиологического прогрессирования



Число подверженных риску

177Lu-PSMA-617+стандартная терапия	385	362	272	215	182	137	88	71	49	21	6	1
Только стандартная терапия	196	119	36	19	14	13	7	7	3	2	0	0

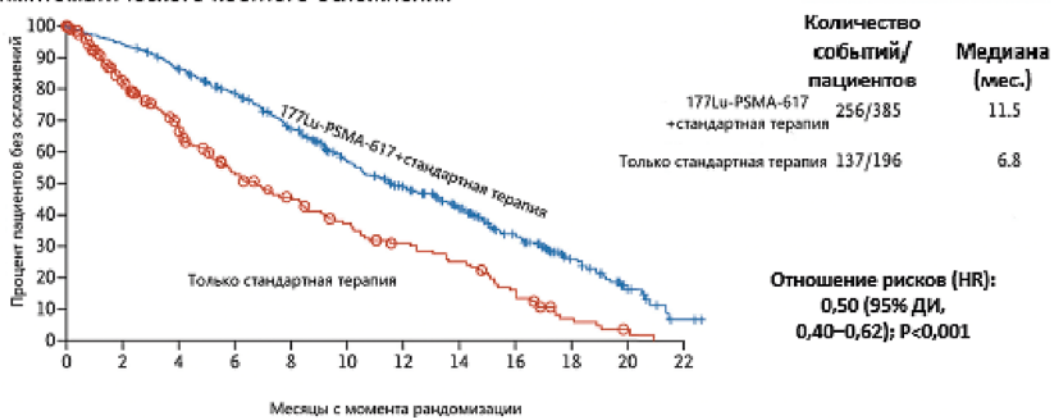
В Общая выживаемость



Число подверженных риску

177Lu-PSMA-617+стандартная терапия	551	535	506	470	425	377	332	289	236	166	112	63	36	15	5	2	0
Только стандартная терапия	280	238	203	173	155	133	117	98	73	51	33	16	6	2	0	0	0

С Время до первого симптоматического костного осложнения



Число подверженных риску

177Lu-PSMA-617+стандартная терапия	385	363	329	290	240	189	153	117	73	34	12	2
Только стандартная терапия	196	141	104	75	61	48	36	29	15	6	2	0

Рисунок 2. Исследование VISION – Кривые Каплана-Мейера, сравнение группы пациентов, получавших ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 в дополнение к стандартной терапии (синяя линия), с группой стандартной терапии (красная линия). А. Выживаемость без радиологического прогрессирования (n=581). В. Общая выживаемость (n=831). С. Время до первого симптоматического костного осложнения (n=581).

применение ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 в качестве первой линии у больных олигOMETASTАТИЧЕСКИМ гормон-чувствительным РПЖ [26]. Особенностью данного КИ является применение ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 до развития кастрационно-резистентной стадии заболевания. В исследование включены 58 паци-

ентов с количеством метастазов ≤5, ранее не получавшие системной терапии, включая андроген-депривационную. Участники рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617, либо текущего стандарта лечения в виде отложенной андроген-депривационной

терапии. В качестве первичной конечной точки выбрана 6-месячная выживаемость без прогрессирования. Согласно последним доступным данным от 28 октября 2024 года, в КИ продолжается набор пациентов.

5 февраля 2025 года было инициировано КИ ProstACT (NCT04876651) – рандомизированное КИ III фазы, направленное на оценку эффективности радиофармпрепарата ^{177}Lu -DOTA-росопатамаба у пациентов с мКРППЖ [27]. В исследовании примут участие 387 пациентов с мКРППЖ, у которых отмечена неэффективность терапии ингибиторами андрогенного сигнала или антиандрогенами 2-го поколения.

Дизайн исследования предусматривает сравнение терапии двумя дозами ^{177}Lu -DOTA-росопатамаба в комбинации со стандартной терапией против группы контроля, получающей только стандартную терапию. Первичной конечной точкой КИ является оценка выживаемости без прогрессирования заболевания, что позволит определить клиническую эффективность курсового применения радиофармпрепарата в лечении данной категории пациентов.

Изучение возможности применения ^{177}Lu -ПСМА-617 на более ранних стадиях рака предстательной железы открывает значительные перспективы для улучшения долгосрочных исходов и отсрочки назначения химиотерапии. В КИ III фазы PSMAfore (NCT04689828) было рандомизировано 468 пациентов с мКРППЖ, у которых заболевание прогрессировало на андроген-депривационной терапии первой линии, при этом пациенты ранее не получали химиотерапию таксанами [28]. Участники КИ получали либо ^{177}Lu -ПСМА-617 (7,4 Гбк каждые 6 недель, всего 6 циклов), либо переходили на другой ААР (абиратерон/энзалутамид). Согласно первичному анализу, ^{177}Lu -ПСМА-617 продемонстрировал статистически значимое преимущество перед сменой АРР: медиана радиологически подтвержденного времени без прогрессирования заболевания составила 12,0 месяцев против 5,6 месяца. Кроме того, терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 показала превосходство по частоте ответа (41,9% против 12,6%), медиане длительности ответа (17,1 против 10,1 мес.) и качеству жизни пациентов при более благоприятном профиле безопасности.

В КИ, обнародованных в 2025 году, изучались перспективы использования ^{177}Lu -ПСМА-617 при локализованном и гормонально-чувствительном РПЖ. Считается, что одним из преимуществ переноса радиолигандной терапии на более ранние стадии заболевания – возможность избежать андрогенной депривации и связанных с этим нежелательных явлений. Таким образом, ^{177}Lu -ПСМА-617 может значительно улучшить качество жизни пациентов [21].

При метастатическом гормонально-чувствительном раке предстательной железы (мГЧРПЖ) Privé и соавт. провели пилотное исследование с 10 пациентами, имевшими от 1 до 10 метастазов по ПЭТ-ПСМА и временем удвоения ПСА <6 месяцев [29]. После двух циклов ^{177}Lu -ПСМА-617 у 50% пациентов достигнуто снижение ПСА $\geq 50\%$, у 10% констатирована радиологическая полная ремиссия, при отсутствии токсичности 3–4 степени.

В рамках рандомизированного исследования PSMAddition (NCT04720157) III фазы, инициированного 18 января 2021 года, авторами планируется проведение на большой когорте (n=1126) пациентов с мГЧРПЖ сравнительного анализа комбинированной терапии ^{177}Lu -

ПСМА-617 с базовым лечением против применения только стандартной терапии. Основным критерий эффективности – время до прогрессирования по данным лучевых методов диагностики, устанавливаемое слепым независимым централизованным анализом [21].

У пациентов с впервые выявленным метастатическим гормонально-наивным РПЖ с большой опухолевой нагрузкой в исследовании UpFrontPSMA (NCT04343885) авторы сравнивают последовательное назначение ^{177}Lu -ПСМА-617 (7,5 Гбк каждые 6 недель, 2 цикла) с последующей терапией доцетакселом (75 мг/м² каждые 3 недели, 6 циклов) против доцетаксела в монорежиме (на фоне приема андроген-депривационной терапии (АДТ) в обеих группах) [30]. Первичная конечная точка – доля пациентов со снижением уровня ПСА <0,2 нг/мл, достигнутое через 12 месяцев. Результаты промежуточного анализа, доложенные на Европейском онкологическом конгрессе ESMO в 2024 году продемонстрировали достоверное улучшение показателей выживаемости без радиологического прогрессирования в изучаемой группе при отсутствии существенных различий в спектре нежелательных явлений между сравниваемыми группами, исключая повышенную частоту развития сухости слизистой полости рта у больных, получавших ^{177}Lu -ПСМА-617 [21]. Для объективного анализа общей выживаемости требуется дополнительный период наблюдения.

При этом не следует забывать о возможных долгосрочных побочных эффектах ^{177}Lu -ПСМА-617, если терапия проводится на ранних стадиях РПЖ. Однако долгосрочные нежелательные эффекты в большинстве завершённых КИ изучены недостаточно [21].

Надо признать, что результаты этих исследований могут повлиять на расширение показаний к применению ПСМА-направленной РНТ.

В Российской Федерации есть все предпосылки для внедрения в клиническую практику РНТ ^{177}Lu -ПСМА для лечения пациентов с КРППЖ. Изотоп ^{177}Lu зарегистрирован на территории РФ как фармакологическая субстанция, а законодательная база регламентирует возможность применения РФП, приготовленных непосредственно в условиях радионуклидной лаборатории [5]. Кроме того, ^{177}Lu в достаточном количестве производится на территории нашей страны, что делает применение ^{177}Lu -ПСМА экономически выгодным и более доступным, чем в странах Европы [5].

Комбинированные стратегии радионуклидной терапии в лечении рака предстательной железы

Исследователи активно изучают возможные комбинации РНТ с другими видами противоопухолевой терапии с целью повышения ее эффективности.

Эти стратегии основаны на следующих ключевых механизмах воздействия [11]:

- 1) **Повышение экспрессии ПСМА.** Увеличение количества ПСМА-рецепторов на поверхности опухолевых клеток позволяет доставлять большее количество радиофармпрепарата непосредственно к патологическим очагам, что повышает эффективность терапии.
- 2) **Радиосенсибилизация.** Применение специфических препаратов, усиливающих радиочувствительность опухолевых клеток.

- 3) *Модуляция иммунного микроокружения опухоли.* Комбинированные подходы могут благоприятно изменять иммунный ландшафт опухоли, способствуя активации противоопухолевых иммунных механизмов, тем самым усиливая терапевтический эффект.
- 4) *Сочетание с традиционными противоопухолевыми препаратами.* Интеграция РНТ с одобренными методами лечения РПЖ позволяет одновременно использовать различные механизмы противоопухолевого воздействия.

Неоспоримым преимуществом РНТ при раке простаты является ее благоприятный профиль токсичности, что дает возможность комбинирования с широким спектром терапевтических агентов без существенного усиления выраженности нежелательных явлений. Это открывает широкие перспективы для разработки новых терапевтических схем, потенциально преодолевающих ограничения монотерапии.

Комбинация радионуклидной терапии и иммунотерапии

Комбинированное применение радионуклидных методов и иммунотерапии рассматривается в качестве перспективного направления в лечении мКРПЖ. Несмотря на низкую эффективность при РПЖ ингибиторов иммунных контрольных точек, (анти-PD-1 и анти-PD-L1), вследствие его «иммунолелантности», ионизирующее излучение обладает не только прямым противоопухолевым действием, но и оказывает иммуностимулирующее влияние на микроокружение опухоли. Это включает активацию пути стимуляции интерфероновых генов, усиление презентации опухолевых антигенов, привлечение лимфоцитов в опухоль и повышение функциональной активности Т-клеток. Данные процессы потенциально играют ключевую роль в улучшении результатов иммунотерапии.

В настоящее время в литературе представлено несколько КИ ранних фаз, в которых изучаются возможности комбинированной терапии: исследование NCT03805594 у пациентов с мКРПЖ, получавших ^{177}Lu -ПСМА-617 и пембролизумаб в различных последовательностях [31]; исследование PRINCE (NCT03658447), комбинирующее до 6 циклов ^{177}Lu -ПСМА-617 с пембролизумабом [32]; и исследование EVOLUTION (NCT05150236), оценивающее комбинацию ^{177}Lu -ПСМА-617 с ипилимумабом и ниволумабом [33].

В КИ (NCT03805594) оценивалась эффективность терапии у пациентов с мКРПЖ, получавших ^{177}Lu -ПСМА-617 в сочетании с пембролизумабом в различных последовательностях. В частности, изучалась схема, включавшая однократное введение ^{177}Lu -ПСМА-617 с последующей терапией пембролизумабом. Результаты 1-й фазы показали, что у 56% пациентов был достигнут объективный ответ. В общей когорте (n = 43) полный ответ зафиксирован у 5% больных, подтвержденный частичный ответ – у 47% [34]. Ключевым ограничением исследования является его нерандомизированный дизайн. В настоящее время планируется проведение КИ фазы II (NCT05766371), целью которого станет оценка эффективности поддерживающей терапии пембролизумабом в комбинации с многократными дозами ^{177}Lu -ПСМА-617.

В КИ PRINCE (NCT03658447) изучалась комбинация ^{177}Lu -ПСМА-617 и пембролизумаба у пациентов с мКРПЖ с высоким уровнем экспрессии ПСМА. Пациенты получали

до 6 циклов ^{177}Lu -ПСМА-617 каждые 6 недель в сочетании с пембролизумабом каждые 3 недели. В I-ой фазе исследования комбинированная терапия продемонстрировала высокую эффективность: снижение уровня ПСА на 50% и более было достигнуто у 76% пациентов, а среди больных с измеряемыми опухолевыми очагами частичный ответ наблюдался у 70%. Медиана времени до прогрессирования по данным визуализации составила 11,2 месяца, по уровню ПСА – 8,2 месяца, медиана общей выживаемости достигла 17,8 месяцев. Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 38% и 83% соответственно. Переносимость лечения была приемлемой. Наиболее частыми побочными эффектами стали ксеростомия (78%), астения (43%) и желудочно-кишечная токсичность легкой и умеренной степени. Иммуноопосредованные осложнения тяжелой степени развились у 27% пациентов, что потребовало отмены пембролизумаба в 14% случаев. Результаты исследования показали обнадеживающую противоопухолевую активность комбинированного подхода при сопоставимом с монотерапией профиле безопасности, без выявления новых признаков токсичности [35].

Во II-ой фазе рандомизированного КИ EVOLUTION (NCT05150236) сравнивалась эффективность монотерапии ^{177}Lu -ПСМА-617 с комбинацией РФП и двух иммунотерапевтических препаратов – ипилимумаба и ниволумаба у пациентов с мКРПЖ, ранее получавших ингибиторы андрогенного сигнала. Больные были рандомизированы в соотношении 1:2 между группами монотерапии и комбинированного лечения с индукционной и поддерживающей терапией ниволумабом. Комбинированная терапия продемонстрировала преимущество в эффективности: 12-месячная выживаемость без прогрессирования по ПСА составила 33% в группе комбинации против 17% при монотерапии. Однако это улучшение сопровождалось существенным увеличением токсичности. Тяжелые побочные эффекты 3–4 степени развились у 75% пациентов в группе комбинации против 29% в группе монотерапии. Основными серьезными нежелательными явлениями стали иммуноопосредованные реакции со стороны кишечника, гипопфи́за и легких, а также анемия и инфекционные заболевания. При этом развитие миокардита у 4 пациентов (7%) в группе комбинированной терапии стало причиной досрочного завершения набора в КИ. Зарегистрировано два летальных исхода: один от ассоциированного с лечением миокардита, другой – от сепсиса, не связанного с терапией. Исследование показало, что комбинация ^{177}Lu -ПСМА с ингибиторами контрольных точек улучшает выживаемость без прогрессирования по ПСА, но сопряжена со значительным риском тяжелых иммуноопосредованных осложнений, включая потенциально фатальный миокардит [36].

Комбинации радионуклидной терапии и таргетной терапии

Изотоп ^{177}Lu -ПСМА-617 преимущественно индуцирует однопочечные (не летальные) разрывы ДНК. Ферменты PARP участвуют в репарации радиационно-индуцированных однопочечных разрывов, тем самым снижая эффект радиотерапии и формируя резистентность. В то время как ингибиторы PARP предотвращают процесс эксцизионной репарации, трансформируя однопочечные разрывы в летальные двупочечные.

Результаты как доклинических, так и клинических испытаний показывают усиление противоопухолевого эффекта при сочетании PARP-ингибиторов с системной радиотерапией, что может расширить спектр их применения.

В исследовании LuPARP (NCT03874884) [37] изучается комбинация олапариба с ^{177}Lu -ПСМА-617 у пациентов с мКРПЖ. Согласно предварительным результатам, комбинация показала хорошую переносимость: не было зарегистрировано дозолimitирующих токсичностей, а наиболее частыми нежелательными явлениями были ксеростомия, тошнота, утомляемость, констипация, анорексия, рвота и диарея (преимущественно 1–2 степени). Гематологическая токсичность была транзиторной и не приводила к клиническим последствиям. Частота снижения ПСА $\geq 50\%$ составила 62%, а объективный ответ по RECIST был достигнут в 71% случаев.

Отдельного внимания заслуживает клиническое исследование LuPIN (фаза I–II) [38], в рамках которого 56 пациентов с мКРПЖ получали комбинированную терапию, включавшую до 6 циклов ^{177}Lu -ПСМА-617 в сочетании с идроксилом (NOX66) в различных дозировках. По результатам исследования снижение уровня ПСА было зарегистрировано у 86% пациентов, при этом биохимический ответ с уменьшением ПСА $\geq 50\%$ отмечен у 61% больных. Медиана общей выживаемости составила 19,7 месяцев. Следует отметить, что NOX66 представляет собой радиосенсибилизатор, а не таргетный препарат. Механизм его действия основан на индукции апоптоза и блокаде клеточного цикла в фазе G2/M, что обеспечивает потенцирование радиационного эффекта. В связи с этим данную комбинацию целесообразно рассматривать в контексте стратегий радиосенсибилизации, а не таргетной терапии. Тем не менее, результаты исследования LuPIN демонстрируют перспективность концепции усиления эффективности радионуклидной терапии путем добавления препаратов с комплементарными механизмами действия.

Радиолигандная терапия в сочетании с хирургическим лечением

Перспективным направлением в лечении рака предстательной железы становится использование радиолигандной терапии в качестве неoadъювантного метода. Определенный интерес представляет продолжающееся в настоящее время нерандомизированное исследование I–II-ой фаз LuTectomy (NCT04430192) с участием 20 больных локализованным РПЖ высокого риска [39,40]. Целью КИ является оценка безопасности, переносимости, а также поглощенной дозы ионизирующего излучения в предстательной железе и лимфатических узлах после 1–2 циклов введения ^{177}Lu -ПСМА-617 перед планируемой радикальной простатэктомией. Предварительные результаты демонстрируют безопасность и хорошую переносимость ^{177}Lu -ПСМА-617 в качестве неoadъювантной опции. Так не наблюдалось нежелательных явлений 2–5 степеней тяжести, а также серьезных послеоперационных и хирургических осложнений 3–5 степени по классификации Clavien-Dindo. Наиболее частыми побочными эффектами были: астения 1-й степени (40%), тошнота (35%), ксеростомия (30%) и тромбоцитопения (20%). Дозиметрические данные подтвердили формирование клинически значимых доз облучения: в среднем 48 Гр для предстательной железы и 50 Гр для лимфатических узлов, что обеспечивает целенаправленное облучение мишени.

Эффективность терапии подтверждается снижением уровня ПСА, метаболическим и морфологическим ответом, что указывает на потенциал применения ^{177}Lu -ПСМА-617 в качестве неoadъювантной опции стандартной хирургической стратегии. Зрелые результаты исследования ожидаются.

Радионуклид ^{225}Ac -ПСМА-617

Относительно новый радиофармпрепарат ^{225}Ac (актиний-225) является альфа-излучателем с энергией распада 5,9351 МэВ, распадающимся по каскаду с испусканием нескольких альфа-частиц с высокой линейной передачей энергии, что усиливает его радиобиологический эффект по сравнению с ^{177}Lu [41,42]. Пробег α -частицы в биологических тканях составляет около 0,1 мм, что обеспечивает высокую прецизионность поражения опухолевых клеток при низком уровне облучения критических органов, включая костный мозг.

Поражающее действие α -частиц существенно превышает таковое у β -частиц, это объясняет возможность назначения ^{225}Ac -ПСМА-617 даже после неэффективного применения ^{177}Lu -ПСМА [42]. Однако следует учитывать, что высокая линейная энергия альфа-частиц повышает токсичность лечения [21].

В КИ подтверждена результативность применения α -излучателей по сравнению с β -частицами [43]. В связи с этим таргетная альфа-терапия может быть эффективна у пациентов, резистентных к терапии β -излучателями [9].

Мета-анализ, в котором проводился сравнительный анализ эффективности и безопасности радиолигандной терапии изотопами ^{225}Ac -ПСМА-617 и ^{177}Lu -ПСМА-617 продемонстрировал неоднозначные результаты [44]. С одной стороны, выявлена связь между снижением уровня ПСА более 50% и снижением риска летальных исходов, а также показано преимущество ^{225}Ac -ПСМА-617 в достижении биохимического ответа. Однако медиана общей выживаемости для ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617 не демонстрирует значимых различий: 14 и 13,5 месяца соответственно.

Международный опыт применения ^{225}Ac -ПСМА-617 представлен в масштабном многоцентровом ретроспективном исследовании WARMTH Act [45]. В рамках данного КИ была проанализирована информация о 488 пациентах с мКРПЖ, получавших терапию ^{225}Ac -ПСМА-617 в период с 2016 по 2023 год. Результаты КИ оказались обнадеживающими: медиана общей выживаемости для этой сложной категории пациентов составила 15,5 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования – 7,9 месяцев.

В России ^{225}Ac -ПСМА-617 впервые был применен в 2021 году в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова у пациентов с КРПЖ с метастатическим поражением костей, лимфатических узлов и внутренних органов. В Медицинском радиологическом научном центре имени А. Ф. Цыба данный радиофармпрепарат внедрен в клиническую практику с 2023 года. На сегодняшний день уже опубликованы первичные результаты исследования ^{225}Ac -ПСМА-617, примененного в различных терапевтических дозах [41,46].

На современном этапе развития ядерной медицины терапия ^{225}Ac -ПСМА-617 рассматривается как вариант второй линии радиолигандной терапии после применения ^{177}Lu -ПСМА, а также при противопоказаниях к терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 [47].

Критерии выбора радиофармпрепарата

При одновременном соответствии пациента критериям назначения как радия хлорида [^{223}Ra], так и радиолигандной терапии, предпочтительной опцией остается назначение радия хлорида [^{223}Ra] – препарата с доказанной эффективностью, официально зарегистрированного в Российской Федерации. Важно отметить, что предшествующее применение радия хлорида не влияет на переносимость последующей радиолигандной терапии и даже может выступать фактором благоприятного прогноза при назначении ^{225}Ac -ПСМА-617.

В клинической практике важно четко определять кандидатов для радионуклидной терапии, которые могут получить от нее максимальную пользу.

Согласно рекомендациям RUSSCO, критериями отбора пациентов с мКРППЖ для применения радия хлорида [^{223}Ra] являются:

- ≥ 3 костных очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Тс-99m или при ПЭТ NaF18;
- отсутствие висцеральных метастазов;
- отсутствие клинически значимого поражения лимфатических узлов;
- удовлетворительное общее состояние пациента с показателем ECOG 0–2;
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев [48].

Для радиолигандной терапии с использованием ПСМА-таргетных препаратов наибольшую пользу получают пациенты с высокой экспрессией ПСМА, при этом оптимальные результаты наблюдаются при значении $\text{SUV}_{\text{mean}} > 10$ по данным ПЭТ-КТ [49].

^{177}Lu -ПСМА-617 показан пациентам с мКРППЖ при неэффективности антиандрогенной терапии второго поколения и химиотерапии таксан-содержащими режимами, при высокой экспрессии ПСМА по данным ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11, сохранной функции костного мозга (гемоглобин ≥ 90 г/л, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$), адекватной функции почек (СКФ ≥ 30 мл/мин) и печени. Согласно рекомендациям NCCN, ^{177}Lu -ПСМА-617 показан в том числе и пациентам с мКРППЖ, которые ранее получали терапию ингибиторами андрогенного сигнала (абиратерон) или антиандрогенами 2-го поколения, которым целесообразно отложить терапию таксанами [50,51].

Применение ^{225}Ac -ПСМА-617 может быть рассмотрено у пациентов с мКРППЖ при прогрессировании заболевания на фоне радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 или при недоступности последнего. Вместе с тем, применение актиния-225 целесообразно только у пациентов с сохраненной высокой экспрессией ПСМА и требует тщательного мониторинга гематологических показателей ввиду повышенной миелотоксичности альфа-излучателей.

Заключение

Радионуклидная терапия представляет собой стремительно развивающееся направление в лечении рака предстательной железы, преимущественно его метастатических и кастрационно-рефрактерных форм. Начиная с внедрения

радия-223, доказавшего свою эффективность в увеличении общей выживаемости пациентов с костными метастазами, и продолжая современными достижениями в области ПСМА-направленной терапии с применением ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617, данный метод лечения демонстрирует значительные перспективы. Особую ценность представляют таргетные свойства радиофармпрепаратов, позволяющие селективно воздействовать на опухолевые клетки при минимальном повреждении интактных тканей. Благоприятный профиль безопасности создает предпосылки для разработки мультимодальных подходов, включающих сочетание РНТ с иммунотерапией, ингибиторами PARP и другими противоопухолевыми стратегиями.

В Российской Федерации существуют все необходимые условия для широкого внедрения методов РНТ в широкую клиническую практику, включая локализацию производства радионуклидов и соответствующую законодательную базу. Проводимые в настоящее время КИ направлены на расширение показаний к применению РНТ, оптимизацию терапевтических доз и схем лечения, а также изучение возможностей их применения на ранних стадиях заболевания.

Таким образом, радионуклидную терапию можно рассматривать в качестве неотъемлемого компонента мультидисциплинарного подхода к лечению рака предстательной железы, открывающего новые возможности для повышения продолжительности и качества жизни пациентов.

Список литературы / References

1. Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71 (3): 209–249.
2. Schafer E. J. et al. Recent patterns and trends in global prostate cancer incidence and mortality: an update // *European Urology*. 2025; 87 (3): 302–313.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
4. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality) / edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.).
5. Алексеев Б. Я. и др. Рак предстательной железы // Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М. 2018. Т. 71.
6. Alekseev B. Ya. et al. Prostate cancer // *Clinical guidelines*. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2018. Vol. 71. (In Russ.).
7. Медведева А. А. и др. Использование ^{177}Lu -ПСМА для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20 (3): 115–123.
8. Medvedeva A. A. et al. Use of ^{177}Lu -PCMA for radionuclide therapy in patients with castration-resistant prostate cancer // *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20 (3): 115–123. (In Russ.).
9. Карпова А. А. и др. Возможности лучевых методов диагностики метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (обзор литературы) // *Digital Diagnostics*. 2024. С. 854–869.
10. Karpova A. A. et al. Possibilities of radiation methods for diagnosing metastatic castration-resistant prostate cancer (literature review) // *Digital Diagnostics*. 2024. P. 854–869. (In Russ.).
11. Desai M. M. et al. Trends in incidence of metastatic prostate cancer in the US // *JAMA Network Open*. 2022; 5 (3): e222246–e222246.
12. Kelly S. P. et al. Past, current, and future incidence rates and burden of metastatic prostate cancer in the United States // *European urology focus*. 2018; 4 (1): 121–127.
13. Wen X. et al. Development of [^{225}Ac] Ac-LNC 1011 for targeted alpha-radionuclide therapy of prostate cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2025. С. 1–15.
14. Чернов В. И. и др. Радионуклидная тераностика злокачественных образований // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 306–313.
15. Chernov V. I. et al. Radionuclide theranostics of malignant tumors // *Bulletin of Roentgenology and Radiology*. 2016; 97 (5): 306–313. (In Russ.).
16. Inderjeeth A. J. et al. Novel radionuclide therapy combinations in prostate cancer // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023. Т. 15. С. 17588359231187202.
17. Seidlin S. M., Marinelli L. D., Oshry E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid // *Journal of the American Medical Association*. – 1946; 132 (14): 838–847.
18. van Dodewaard-de Jong J. M. et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: a systematic review // *European urology*. 2016; 70 (3): 416–426.
19. Kluetz P. G. et al. Radium Ra 223 dichloride injection: US Food and Drug Administration drug approval summary // *Clinical cancer research*. 2014; 20 (1): 9–14.
20. Parker C. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. 2013; 369 (3): 213–223.
21. Переплухов В. М., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Современные подходы к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением таргетной радионуклидной терапии у пациентов с метастазами в костях // *Онкоурология*. 2024; 20 (4): 132–138.

- Perepukhov V. M., Alekseev B. Ya., Nyushko K. M. Modern approaches to the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer using targeted radionuclide therapy in patients with bone metastases // *Oncology*. 2024; 20 (4): 132–138. (In Russ.).
17. Власова О. П. и др. Новые радиофармацевтики для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов протастспещического мембранного антигена // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 360–365.
 - Vlasova O. P. et al. New radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of metastatic prostate cancer based on prostate-specific membrane antigen inhibitors // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 360–365. (In Russ.).
 18. Tan N. et al. Imaging of prostate specific membrane antigen targeted radiotracers for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after definitive therapy: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Urology*. 2019; 202 (2): 231–240.
 19. Perera M. et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer – updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis // *European urology*. 2020; 77 (4): 403–417.
 20. Okamoto S. et al. Radiation dosimetry for ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions // *Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 58 (3): 445–450.
 21. Ruder S. et al. Advances in PSMA-targeted radionuclide therapeutics // *Current Treatment Options in Oncology*. 2025; 26 (4): 291–301.
 22. Hofman M. S. et al. [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial // *The Lancet*. 2021; 397 (10276): 797–804.
 23. Sartor O. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. 2021; 385 (12): 1091–1103.
 24. Morris M. J. et al. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). 2021.
 25. Olivier T., Powell K., Prasad V. Lutetium-177-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: limitations of the VISION trial // *European Urology*. 2023; 84 (1): 4–6.
 26. Privé B. M. et al. Lutetium-177-PSMA-617 in oligo-metastatic hormone sensitive prostate cancer (BULLSEYE trial). 2025.
 27. Hawkins C. et al. ProSTACT GLOBAL: A phase 3 study of best standard of care with and without ¹⁷⁷Lu-DOTA-rosopitamab (TLX591) for patients with PSMA expressing metastatic castration-resistant prostate cancer progressing despite prior treatment with a novel androgen axis drug. 2024.
 28. Sartor O. et al. LBA13 Phase III trial of [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore) // *Annals of Oncology*. 2023; 34: S1324–S1325.
 29. Privé B. M. et al. Lutetium-177-PSMA-617 in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a prospective pilot study // *Clinical Cancer Research*. 2021; 27 (13): 3595–3601.
 30. Azad A. A. et al. Sequential [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 and docetaxel versus docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (UpFrontPSMA): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study // *The Lancet Oncology*. 2024; 25 (10): 1267–1276.
 31. Aggarwal R. R. et al. Immunogenic priming with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus pembrolizumab in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): a phase 1b study. 2021.
 32. Hofman M. S. et al. 1608P Prostate cancer working group 4 (PCWG4) preliminary criteria using serial PSMA PET/CT for response evaluation: Analysis from the PRINCE trial // *Annals of Oncology*. 2024; 35: S970.
 33. Sandhu S. et al. Evolution: Phase II study of radionuclide ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy versus ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in combination with ipilimumab and nivolumab for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC; ANZUP 2001). 2023.
 34. Aggarwal R., Starzinski S., de Kouchkovsky I. et al. Single-dose ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (11): 1266–1276. doi:10.1016/s1470-2045 (23) 00451-5
 35. Sandhu S. et al. PRINCE: phase I trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in combination with pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). 2022.
 36. Sandhu S. et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 with ipilimumab (ipi) and nivolumab (nivo) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): An investigator-initiated phase 2 trial (EVALUTION; ANZUP2001). 2025
 37. Sandhu S. et al. LuPARP: Phase 1 trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 and olaparib in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). 2023.
 38. Pathmanandavel S. et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 and ¹²⁵Iodine in men with end-stage metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPIN): patient outcomes and predictors of treatment response in a phase I/II trial // *Journal of Nuclear Medicine*. 2022; 63 (4): 560–566.
 39. Alghazo O. et al. Study of the dosimetry, safety, and potential benefit of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radionuclide therapy prior to radical prostatectomy in men with high-risk localized prostate cancer (LuTectomy study). – 2021.
 40. Eapen R. S. et al. Administering [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 prior to radical prostatectomy in men with high-risk localized prostate cancer (LuTectomy): a single-centre, single-arm, phase 1/2 study // *European urology*. 2024; 85 (3): 217–226.
 41. Майстренко Д. Н. и др. Радиометодическая терапия препаратами на основе радионуклида ²²⁵Ac: опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023; 13 (4): 86–94.
 - Maistrenko D. N. et al. Radioligand therapy with drugs based on the radionuclide ²²⁵Ac: experience of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov // *Radiation diagnostics and therapy*. 2023; 13 (4): 86–94. (In Russ.).
 42. Kratochwil C., Haberkorn U., Giesel F. L. ²²⁵Ac-PSMA-617 for therapy of prostate cancer // *Seminars in nuclear medicine*. – WB Saunders, 2020; 50 (2): 133–140.
 43. Kratochwil C. et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2016; 57 (12): 1941–1944.
 44. Dai Y. H. et al. A meta-analysis and meta-regression of the efficacy, toxicity, and quality of life outcomes following prostate-specific membrane antigen radioligand therapy utilising lutetium-177 and actinium-225 in metastatic prostate cancer // *European Urology*. 2024.
 45. Sathekke M. M. et al. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study // *The lancet oncology*. 2024; 25 (2): 175–183.
 46. Кочетова Т. Ю. и др. Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ²²⁵Ac-ПСМА для лечения метастатического каstrationно-резистентного рака предстательной железы // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2024; 7 (1): 30–40.
 - Kochetova T. Yu. et al. Pilot study of the safety of three escalating activities of ²²⁵Ac-PSMA for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer // *Oncological journal: radiation diagnostics, radiation therapy*. 2024; 7 (1): 30–40. (In Russ.).
 47. Кочетова Т. Ю. и др. Результаты терапии ²²⁵Ac-ПСМА-617 больших метастатическим каstrationно-резистентным раком предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2025; 23 (6): 32–40.
 - Kochetova T. Yu. et al. Results of ²²⁵Ac-PSMA-617 therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Siberian journal of oncology*. 2025; 23 (6): 32–40. (In Russ.).
 48. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А. и соавт. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024; 14 (3s2): 242–269.
 - Nosov D. A., Volkova M. I., Gladkov O. A. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant tumors 2024; 14 (3s2): 242–269. (In Russ.).
 49. Emmett L. et al. Prognostic and predictive value of baseline PSMA-PET total tumour volume and SUVmean in metastatic castration-resistant prostate cancer in ENZA-p (ANZUP1901): a substudy from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. 2025; 26 (9): 1168–1177.
 50. Failah J. et al. FDA approval summary: lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Clinical Cancer Research*. – 2023. – T. 29. – №. 9. – С. 1651–1657.
 51. Schaefer E. M. et al. Prostate cancer, version 4.2023. NCCN clinical practice guidelines in oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023; 21 (10): 1067–1096.

Вклад авторов. Васильев А. А. – концепция и дизайн исследования, поиски и анализ релевантных публикаций, написание рукописи статьи; Кукош М. Ю. – научное руководство исследованием, редактирование рукописи статьи; Симонян А. М. – поиск публикаций по теме исследования; Makeev В. А. – поиск и анализ публикаций по теме исследования.

Authors' contributions. Vasilyev A. A. – the concept and design of research, search and analysis of relevant publications, writing the manuscript of the article; Kukosh M. Yu. – scientific management of the research, editing of the manuscript of the article; Simonyan A. M. – search for publications on the research topic; Makeev V. A. – search and analysis of publications on the research topic.

Статья поступила / Received 02.09.2025
Получена после рецензирования / Revised 23.10.2025
Принята в печать / Accepted 05.11.2025

Сведения об авторах

Васильев А. А., ассистент кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой¹. E-mail: scapaflow12@gmail.com. РИНЦ Author ID 1244055. ORCID: 0009-0005-9931-2809

Кукош М. Ю., к. м. н., доцент кафедры онкологии и гематологии², старший научный сотрудник³, врач-радиотерапевт⁴. E-mail: manja70@inbox.ru. РИНЦ AuthorID 824956. ORCID: 0000-0001-6481-1724

Симонян А. М., старший лаборант кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой¹. E-mail: artsaimon143@gmail.com. РИНЦ Author ID 1293852

Makeev В. А., аспирант кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой¹. E-mail: dr.makeev2016@mail.ru. РИНЦ AuthorID 1241211. ORCID: 0009-0009-3255-5928

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрисии Лумумбы», Москва, Россия

³ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

⁴ ООО «МЕЛАНОМА ЮНИТ», Москва, Россия

Автор для переписки: Васильев А. А. E-mail: scapaflow12@gmail.com

About authors

Vasilyev A. A., assistant at Dept of Urology with Course of Robotic Surgery and Clinic¹. E-mail: scapaflow12@gmail.com. RSCI Author ID 1244055. ORCID: 0009-0005-9931-2809

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Hematology, Faculty of Continuing Medical Education², senior researcher³, radiation oncologist⁴. E-mail: manja70@inbox.ru. RSCI Author ID 824956. ORCID: 0000-0001-5347-8364.

Simonyan A. M., senior laboratory assistant at Dept of Urology with Course of ID 1293852

Makeev V. A., postgraduate student at Dept of Urology with Course of Robotic Surgery and Clinic¹. E-mail: dr.makeev2016@mail.ru. RSCI Author ID 1241211. ORCID: 0009-0009-3255-5928

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiology Centre, Obninsk, Russia

⁴ MELANOMA UNIT LLC, Moscow, Russia

Corresponding author: Vasilyev A. A. E-mail: scapaflow12@gmail.com

For citation: Vasilyev A. A., Kukosh M. Yu., Simonyan A. M., Makeev V. A. Prostate cancer: prospects of radionuclide therapy: literature review. *Medical alphabet*. 2025; (33): 22–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-22-31>