

# Терапия <sup>177</sup>Lu-ПСМА больных раком предстательной железы. Стратегия «каникул». Пилотное исследование

А.В. Парнас, А.С. Крылов, Б.М. Хакулова, А.В. Филимонов, А.И. Пронин, В.С. Ильяков, А.А. Румянцев  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия,  
115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Александр Вадимович Парнас [alexandrparnas@gmail.com](mailto:alexandrparnas@gmail.com)

**Цель исследования** – оценка стратегии временного прерывания таргетной терапии с использованием простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) – <sup>177</sup>Lu-ПСМА.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное исследование, включившее 30 пациентов, разделенных на 2 группы: 1-ю (основную;  $n = 16$ ), в которой пациенты получали от 2 до 4 фракций <sup>177</sup>Lu-ПСМА и переходили на режим наблюдения («каникулы»), и 2-ю (контрольную;  $n = 14$ ), в которой пациенты завершили стандартные 6 фракций. Оценивались показатели снижения уровня простатического специфического антигена, выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота побочных эффектов и влияние комбинированной терапии (<sup>177</sup>Lu-ПСМА + энзалутамид).

**Результаты.** В 1-й группе снижение уровня простатического специфического антигена более чем на 50 % определялось у 100 % пациентов, во 2-й – у 92,3 %. Медиана ВБП составила 8 мес в 1-й группе и 6 мес во 2-й. Серьезных побочных эффектов (>II степени тяжести) не наблюдалось. Комбинация с энзалутамидом ассоциировалась с увеличением ВБП (медиана 12 мес против 6 мес). Пациенты с низкодифференцированной опухолью (сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 9$ ) и предшествовавшей терапией <sup>223</sup>Ra имели худший прогноз (медиана ВБП – 5 мес).

**Заключение.** Прерывание терапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА после 2–4 фракций с последующим возобновлением при прогрессировании – перспективная стратегия, позволяющая балансировать между эффективностью и безопасностью. Этот подход особенно актуален для пациентов с ограниченной метастатической нагрузкой и высоким риском гематологической токсичности. Однако, учитывая ограниченность и гетерогенность выборки, требуется детальное изучение на более крупной когорте пациентов.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, <sup>177</sup>Lu-ПСМА, радионуклидная терапия, радиолигандная терапия, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, <sup>18</sup>F-ПСМА

**Для цитирования:** Парнас А.В., Крылов А.С., Хакулова Б.М. и др. Терапия <sup>177</sup>Lu-ПСМА больных раком предстательной железы. Стратегия «каникул». Пилотное исследование. Онкоурология 2025;21(4):38–46.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-38-46>

## <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy in patients with prostate cancer. “Holiday” strategy. Pilot study

A.V. Parnas, A.S. Krylov, B.M. Khakulova, A.V. Filimonov, A.I. Pronin, V.S. Ilyakov, A.A. Rumyantsev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Aleksandr Vadimovich Parnas [alexandrparnas@gmail.com](mailto:alexandrparnas@gmail.com)

**Aim.** To evaluate the strategy of temporary interruption of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted therapy <sup>177</sup>Lu-PSMA.

**Materials and methods.** A retrospective observational study was conducted which included 30 patients divided into two groups: treatment group ( $n = 16$ ) received 2 to 4 fractions of <sup>177</sup>Lu-PSMA and switched to observation (“holiday”), and control group ( $n = 14$ ) completed the standard 6 fractions. Prostate-specific antigen (PSA) reduction rates, progression-free survival (PFS), adverse event rate, and effect of combination therapy (<sup>177</sup>Lu-PSMA + enzalutamide) were evaluated.

**Results.** In the first group, a decrease in PSA by more than 50 % was observed in 100 % of patients, in the second group in 92.3 %. The median PFS was 8 months in the first group and 6 months in the second. No serious adverse events (> grade II) were observed. Combination with enzalutamide was associated with improved PFS (median 12 months vs 6 months). Patients with poorly differentiated tumors (Gleason  $\geq 9$ ) and previous  $^{223}\text{Ra}$  therapy had worse prognosis (median PFS 5 months).

**Conclusion.** Interruption of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapy after 2–4 fractions with subsequent continuation in case of progression is a promising strategy that allows balancing between efficacy and safety. This approach is especially relevant for patients with limited metastatic burden and high risk of hematological toxicity. However, given the limited and heterogeneous patient sample, a detailed study in a larger patient cohort is necessary.

**Keywords:** prostate cancer,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, radionuclide therapy, radioligand therapy, positron emission tomography/computed tomography,  $^{18}\text{F}$ -PSMA

**For citation:** Parnas A.V., Krylov A.S., Khakulova B.M. et al.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapy in patients with prostate cancer. "Holiday" strategy. Pilot study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):38–46. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-38-46>

## Введение

Согласно данным GLOBOCAN 2020, ежегодно регистрируется около 1,6 млн новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) и 366 тыс. смертей от него [1]. Лечебная стратегия РПЖ включает несколько подходов, выбор которых зависит от стадии заболевания и агрессивности опухоли: хирургическое лечение, гормональная терапия, лучевая терапия, химиотерапия и другие лечебные методики. РПЖ остается одной из ведущих причин онкологической смертности среди мужчин, при этом метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) представляет наибольшую терапевтическую сложность, так как характеризуется наиболее агрессивным течением [2].

Внедрение радиолигандной терапии (РЛТ) с использованием простатического специфического мембранного антигена (ПСМА)  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 ознаменовало прорыв в лечении мКРРПЖ, продемонстрировав медиану общей выживаемости (ОВ) 15,3 мес в исследовании VISION [3]. Стандартный режим фракционирования предполагает введение 7,4 ГБк каждые 6 нед, что обусловлено периодом полураспада  $^{177}\text{Lu}$  (6,65 сут) и необходимостью восстановления гемопоэза [4]. Снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА)  $\geq 30$  % после 1–2 курсов ассоциировано с увеличением ОВ до 18,4 мес (отношение рисков (ОР) 0,43; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,63) [5]. Рекомендованная продолжительность лечения — 4–6 фракций, однако у пациентов с положительным ответом (снижение уровня ПСА  $\geq 50$  % от исходного значения, стабилизация процесса по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ПСМА-трейсерами) и отсутствием токсичности  $\geq \text{II}$  степени терапия может быть продлена до 8 фракций [6]. Ключевым фактором коррекции активности радиофармацевтического лекарственного препарата служит гематологическая токсичность. При тромбоцитопении II степени ( $50\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$ )

возможна редукция активности на 20 % (до 5,9 ГБк), а интервал между введениями увеличивают до 8–10 нед. Нейтропения II степени ( $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) требует увеличения промежутка до 9 нед, тогда как уровень тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  или нейтрофилов  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  является абсолютным противопоказанием к дальнейшему лечению [7]. У пациентов с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 40$  мл/мин) рекомендована редукция активности на 20 % для минимизации эффектов нефротоксичности [8]. Современные исследования подчеркивают роль адаптивных стратегий. В протоколе TheraP (2022) активность варьировалась от 6,0 до 8,5 ГБк в зависимости от индивидуальной переносимости, что позволило уменьшить частоту тромбоцитопении III степени с 12 до 7 % без снижения эффективности лечения [9].

Эффективность ПСМА-таргетной РЛТ варьирует в зависимости от ранее проводимой терапии. У больных, ранее получавших химиотерапию таксанами, применение  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА увеличивает медиану ОВ до 15,3 мес против 11,3 мес (ОР 0,62;  $p < 0,001$ ) с достижением снижения уровня ПСА  $\geq 50$  % у 46 % пациентов и частичным ответом по данным ПЭТ/КТ в 82 % случаев [3, 9]. Важную роль в оптимизации ответа играет комбинация с энзалутамидом — антиандрогеном 2-го поколения, который усиливает экспрессию рецепторов ПСМА посредством подавления сигнального пути андрогеновых рецепторов. Совместное применение  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА с энзалутамидом повышает частоту ПСА-ответа до 68 % (против 52 % при монотерапии), что особенно актуально для пациентов с исходно низкой ПСМА-экспрессией (максимальный показатель степени накопления радиофармацевтического препарата ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ )  $< 5$ ), где предварительный 4–6-недельный курс энзалутамида становится обязательным элементом подготовки [9]. Кроме того, увеличение интервалов между фракциями из-за токсичности у 30 % пациентов ассоциировано со снижением

медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 1,8 мес [10]. Таким образом, персонализация режима дозирования  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА требует оценки данных ПЭТ/КТ с ПСМА-трейсерами, динамики уровня ПСА и профиля токсичности.

Перспективными представляются клинические исследования, проверяющие терапевтическую стратегию на основе искусственного интеллекта для прогнозирования оптимальных интервалов и режимов дозирования [11].

**Цель исследования** – оценка стратегии временного прерывания ПСМА-таргетной терапии  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА.

### Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 30 пациентов с мКРРПЖ, получивших терапию  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА в период с 2021 по 2023 г., разделенных на 2 группы:

- 1-я группа (основная;  $n = 16$ ) – пациенты, получившие от 2 до 4 фракций радионуклидной терапии с переходом на режим наблюдения («каникулы») до момента прогрессирования;
- 2-я группа (контрольная;  $n = 14$ ) – пациенты, завершившие стандартные 6 фракций  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 с дальнейшим наблюдением до прогрессирования.

Критерии включения: подтвержденный мКРРПЖ с прогрессированием на фоне антиандрогенной терапии (энзалутамид, абиратерон) и/или химиотерапии таксанами. Исключены пациенты со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака)  $\geq 3$ , отсутствием очагов по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 (фиксация на уровне «фоновых» значений), а также с тяжелой сопутствующей патологией (скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин, уровень гемоглобина  $< 80 \times 10^9/\text{л}$ ).

Терапию  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА проводили в отделении радионуклидной терапии. Радиофармацевтический лекарственный препарат вводили внутривенно медленно активностью 7,5 ГБк ( $\pm 20$  %). Пациенты находились на закрытом режиме в «активной» палате в течение суток. На следующий день после проведения дозиметрии всем пациентам для оценки динамики метастатического поражения, распределения  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА, а также в качестве метода «контроля качества» выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с КТ (ОФЭКТ/КТ). Интервал между введениями составлял 6–8 нед. Продолжительность лечения определяли индивидуально на основании динамики уровня ПСА (продолжение при снижении  $\geq 30$  %), данных контрольной ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 и гематологических показателей.

Контрольные ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 выполняли после каждого 2-го введения радиофармацевтического лекарственного препарата или 1 раз в 3 мес

в период наблюдения с анализом значений SUVmax, компьютерно-томографической картины, что позволяло объективно оценить динамику заболевания.

Также дополнительно были проанализированы данные 13 пациентов, получавших комбинированную терапию энзалутамидом и  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА.

Первичной конечной точкой являлась ВБП. Вторичные конечные точки включали частоту ответа по уровню ПСА ( $\geq 50$  % снижение от исходного), частоту и степень побочных эффектов.

Критериями приостановки ПСМА-таргетной РЛТ  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА в нашем исследовании были:

- значимое снижение уровня ПСА после 2–4 фракций (в подавляющем большинстве случаев более чем в 10 раз);
- стабилизация очагов по данным ПЭТ/КТ с ПСМА (в отдельных случаях полный регресс признаков «активного» опухолевого процесса);
- отсутствие клинических проявлений заболевания;
- развитие неприемлемой токсичности ( $> \text{II}$  степени тяжести).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Real Statistics для Excel (версия 7.6). Для сравнения количественных показателей между группами применяли U-критерий Манна–Уитни, для категориальных переменных – точный критерий Фишера или  $\chi^2$ . ВБП анализировали методом Каплана–Майера с построением кривых и оценкой значимости различий с помощью *log-rank*-теста. Многофакторный анализ проводили с использованием регрессии Кокса. Во всех тестах статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Доверительные интервалы рассчитывали для 95 % уровня значимости.

### Результаты

Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 70,3 года, 2-й группы – 72,5 года. В 1-й группе у половины пациентов (50 %) по данным гистологического исследования имела место низкая степень дифференцировки первичной опухоли по шкале Глисона ( $\geq 9$  баллов), во 2-й группе – у 84,6 %. Медиана уровня ПСА на момент начала терапии в 1-й группе составила 89,2 (1,9–365) нг/мл, во 2-й группе – 126,8 (2,87–495) нг/мл. Медиана уровня ПСА по окончании терапии в 1-й группе составила 9,1 (0,021–50,7) нг/мл, во 2-й группе – 3,7 (0,409–124) нг/мл. В 1-й группе снижение уровня ПСА более чем на 50 % определялось у 100 % пациентов, во 2-й группе – у 92,3 %. Также стоит отметить, что в 1-й группе ( $\leq 4$  фракций) у 1 пациента перед переходом на наблюдение определялся уровень ПСА 50,7 нг/мл. В случае исключения его из статистического анализа медиана уровня ПСА после лечения составляла бы 1,8 (0,021–6,72) нг/мл.

Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

**Таблица 1.** Общие данные пациентов, включенных в исследование, уровень ПСА до и после лечения

**Table 1.** Data of patients included in the study, PSA levels before and after treatment

Характеристика Characteristic	1-я группа (≤4 фракций) 1 <sup>st</sup> group (≤4 fractions)	2-я группа (6 фракций) 2 <sup>nd</sup> group (6 fractions)	<i>p</i>
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	70,3 (62–88)	72,5 (58–90)	0,45
Сумма баллов по шкале Глисона ≥9, % Gleason score ≥9, %	50,0	84,6	0,02
Медиана уровня ПСА перед началом лечения (диапазон), нг/мл Median PSA level prior to treatment (range), ng/mL	89,2 (1,9–365)	126,8 (2,87–495)	0,43
Медиана уровня ПСА после лечения (диапазон), нг/мл Median PSA level after treatment (range), ng/mL	9,1 (0,021–50,7)	3,7 (0,409–124)	0,01
Снижение уровня ПСА >50 %, % PSA level decrease >50 %, %	100	92,3	0,04

**Примечание.** ПСА – простатический специфический антиген.  
 Note. PSA – prostate-specific antigen.

Подавляющее большинство пациентов ( $n = 25$ ; 83,3 %) перед началом ПСМА-таргетной РЛТ получали лечение доцетакселом и в половине случаев ( $n = 15$ ; 50 %) – кабазитакселом; 66 % ( $n = 20$ ) пациентов получали энзалутамид ранее, 56 % – терапию абиратероном. Также суммарно 13 (43,33 %) пациентов (5 – из 1-й группы и 8 – из 2-й группы) получали комбинированную терапию энзалутамидом с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА (табл. 2).

В 1-й группе ( $n = 16$ ) медиана ВВП составила 8 мес (95 % ДИ 6–14), во 2-й группе – 6 мес (95 % ДИ 5–15) (рис. 1).

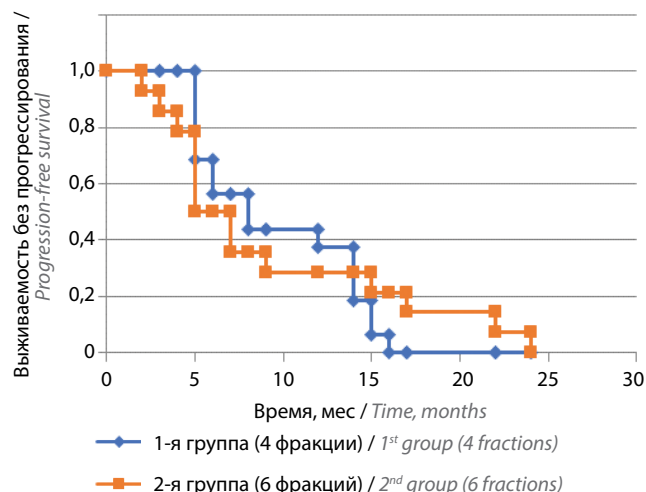
По данным *log-rank*-теста ( $p = 0,45$ ) не выявлены статистически значимые различия между группами, обе группы демонстрировали сходную эффективность терапии, однако определялась значительная индивидуальная вариабельность ответа. У 20–30 % пациентов в обеих группах определялась длительная ВВП (>1 года).

**Таблица 2.** Предшествующее лечение до ПСМА-таргетной терапии  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА,  $n$  (%)

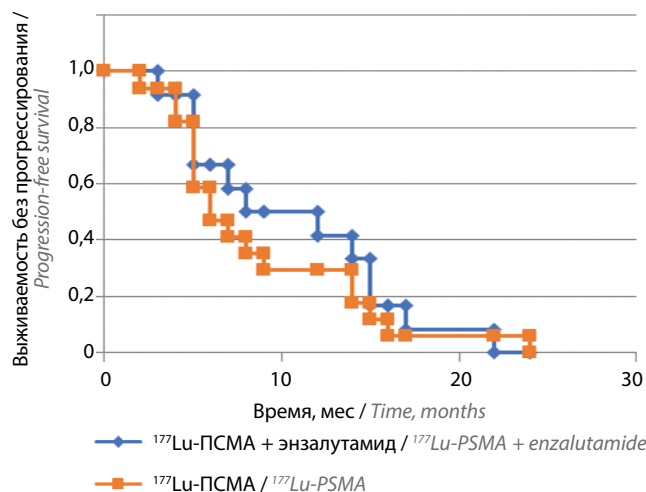
**Table 2.** Previous treatment before PSMA-targeted therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA,  $n$  (%)

Препарат/метод Drug/method	Получали Was administered to	Не получали Was not administered to
Доцетаксел Docetaxel	25 (83,3)	5 (16,7)
Кабазитаксел Cabazitaxel	15 (50,0)	15 (50,0)
Абиратерон Abiraterone	17 (56,67)	13 (43,33)
Энзалутамид (ранее) Enzalutamide (previous)	20 (66,67)	10 (33,33)
$^{223}\text{Ra}$	7 (23,33)	23 (76,67)
Энзалутамид (комбинация с $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА) Enzalutamide (combination with $^{177}\text{Lu}$ -PSMA)	13 (43,33)	17 (56,67)

**Примечание.** ПСМА – простатический специфический мембранный антиген.  
 Note. PSMA – prostate-specific membrane antigen.



**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования в 1-й и 2-й группах (метод Каплана–Майера)  
 Fig. 1. Progression-free survival in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups (Kaplan–Meier curves)



**Рис. 2.** Выживаемость без прогрессирования в группах комбинированной терапии энзалутамида с <sup>177</sup>Lu-ПСМА и монотерапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА (метод Каплана–Майера)  
 Fig. 2. Progression-free survival in the enzalutamide combination and <sup>177</sup>Lu-PSMA monotherapy groups (Kaplan–Meier curves)

Вторая группа характеризовалась более широким диапазоном результатов – от быстрого прогрессирования до длительного ответа.

По полученным данным комбинация энзалутамида с <sup>177</sup>Lu-ПСМА являлась независимым положительным прогностическим фактором, а предшествующее лечение <sup>223</sup>Ra и сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)  $\geq 9$  – отрицательными прогностическими факторами (табл. 3).

Отдельно была проанализирована ВБП у пациентов, получающих комбинацию энзалутамида с <sup>177</sup>Lu-ПСМА либо монотерапию <sup>177</sup>Lu-ПСМА (рис. 2). В группу комбинированной терапии были включены 13 пациентов,

в группу монотерапии – 17. Медиана ВБП в группе комбинированной терапии составила 12 (3–22) мес против 6 (2–24) мес в группе монотерапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА (табл. 4).

У пациентов с индексом Глисона  $\geq 9$  и получавших лечение <sup>223</sup>Ra отмечался более негативный прогноз (медиана ВБП – 5 мес) (рис. 3, 4, табл. 5).

Так, при индексе Глисона  $< 9$  ( $n = 12$ ) медиана ВПБ составила 14 (9–24) мес, при  $\geq 9$  ( $n = 18$ ) – 6 (5–8) мес. В подгруппе пациентов, получавших лечение <sup>223</sup>Ra ( $n = 7$ ), медиана ВПБ составила 5 (3–8) мес, у не получавших его пациентов ( $n = 23$ ) – 12 (8–16) мес. В подгруппе пациентов с индексом Глисона  $\geq 9$  и получавших

**Таблица 3.** Прогностические факторы выживаемости без прогрессирования (модель Кокса)

Table 3. Prognostic factors for progression-free survival (Cox model)

Фактор Factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Доцетаксел Docetaxel	1,1	(0,6–2,0)	0,75
Кабазитаксел Cabazitaxel	1,3	(0,7–2,4)	0,38
Абиратерон Abiraterone	1,0	(0,6–1,8)	0,92
<sup>223</sup> Ra	1,9	(1,1–3,3)	0,02
Сумма баллов по шкале Глисона $\geq 9$ Gleason score $\geq 9$	2,4	(1,4–4,1)	0,001
Комбинация с энзалутамидом Combination with enzalutamide	0,52	(0,29–0,94)	0,03

**Таблица 4.** Выживаемость без прогрессирования в группах комбинированной терапии энзалутамида с <sup>177</sup>Lu-ПСМА и монотерапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА

**Table 4.** Progression-free survival in the enzalutamide combination and <sup>177</sup>Lu-PSMA monotherapy groups

Параметр Parameter	Комбинированная терапия энзалутамида с <sup>177</sup> Lu-ПСМА Enzalutamide + <sup>177</sup> Lu-PSMA combination therapy	Монотерапия <sup>177</sup> Lu-ПСМА <sup>177</sup> Lu-PSMA monotherapy
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	13 (43)	17 (56)
Медиана выживаемости без прогрессирования (диапазон), мес Median progression-free survival (range), months	12 (3–22)	6 (2–24)
Пациенты с выживаемостью без прогрессирования >12 мес, n (%) Patients with progression-free survival >12 months, n (%)	5 (38,5)	4 (23,5)

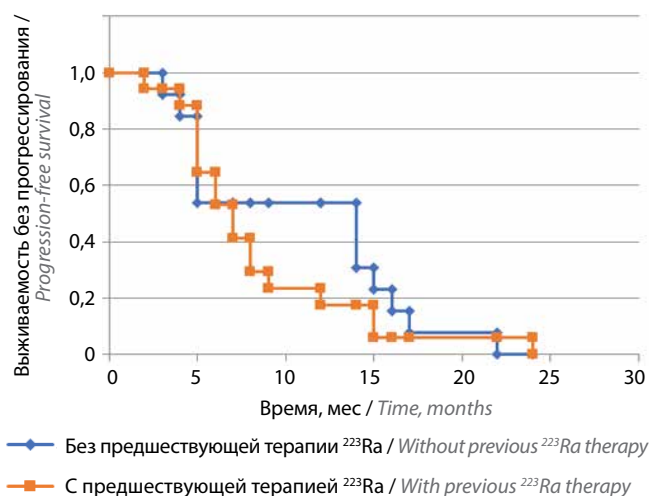
лечение <sup>223</sup>Ra медиана ВБП составила 5 мес против 8 мес при индексе Глисона <9. В подгруппе с индексом Глисона ≥9 и без предшествующей терапии <sup>223</sup>Ra медиана ВБП составила 12 мес против 16 мес при индексе Глисона <9. При этом индекс Глисона <9 и предшествующее лечение <sup>223</sup>Ra снижали ВБП, но менее выражено.

В 1-й группе наблюдался 1 (5,6 %) случай нефротоксичности, проявившийся повышением уровня креатинина до 180 мкмоль/л после 4-й фракции. Данное осложнение соответствовало II степени по шкале СТСАЕ v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений). Также в этой группе зафиксирован 1 (5,6 %) случай анемии с уровнем гемоглобина

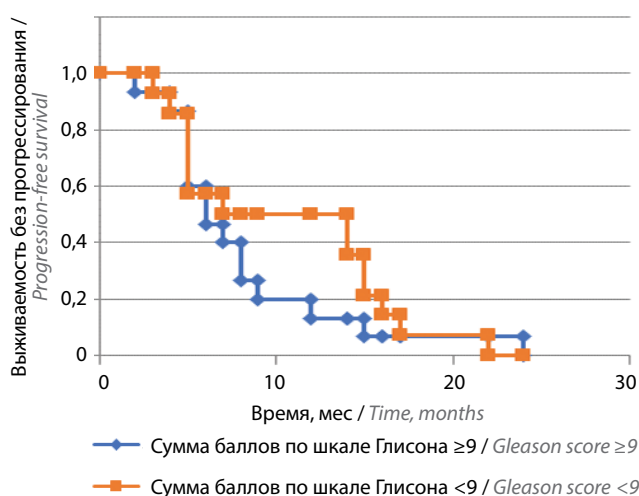
85 г/л (II степень). Во 2-й группе отмечен 1 случай (7,7 %) тромбоцитопении с показателем  $91 \times 10^9$ /мкл (I степень) (табл. 6).

#### Обсуждение

Результаты представленного одноцентрового ретроспективного исследования показывают, что раннее прекращение терапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА после 2–4 фракций может быть эффективным и безопасным подходом у пациентов с мКРРПЖ. В нашем исследовании получена медиана ВБП 8 мес у пациентов с терапевтическими «каникулами» по сравнению с 6 мес у тех, кто завершил полный курс из 6 циклов ( $p = 0,45$ , различия между группами статистически недостоверны). Медиана ВБП в группе пациентов, получивших 6 фрак-



**Рис. 3.** Влияние предшествующей терапии <sup>223</sup>Ra на выживаемость без прогрессирования (метод Каплана–Майера)  
**Fig. 3.** Effect of prior <sup>223</sup>Ra therapy on progression-free survival (Kaplan–Meier curves)



**Рис. 4.** Влияние степени дифференцировки первичной опухоли по шкале Глисона на выживаемость без прогрессирования (метод Каплана–Майера)  
**Fig. 4.** Effect of tumor differentiation grade on progression-free survival (Kaplan–Meier curves)

**Таблица 5.** Влияние дифференцировки первичной опухоли по шкале Глисона и предшествующее лечение  $^{223}\text{Ra}$  на выживаемость без прогрессирования при лечении  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА

**Table 5.** Effect of primary tumor Gleason score and prior  $^{223}\text{Ra}$  treatment on progression-free survival with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapy

Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	Медиана выживаемости без прогрессирования (диапазон), мес Median progression-free survival (range), months	
	с предшествующей терапией $^{223}\text{Ra}$ with previous $^{223}\text{Ra}$ therapy	без предшествующей терапии $^{223}\text{Ra}$ without previous $^{223}\text{Ra}$ therapy
$\geq 9$ ( $n = 18$ )	5 (2–7)	8 (9–24)
$< 9$ ( $n = 12$ )	8 (6–12)	16 (12–24)

**Таблица 6.** Нежелательные явления терапии  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА

**Table 6.** Adverse events during  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapy

Нежелательное явление Adverse event	1-я группа ( $\leq 4$ фракций) 1 <sup>st</sup> group ( $\leq 4$ fractions)	2-я группа (6 фракций) 2 <sup>nd</sup> group (6 fractions)
Нефротоксичность, $n$ (%) Nephrotoxicity, $n$ (%)	1 (5,6)	0
Анемия, $n$ (%) Anemia, $n$ (%)	1 (5,6)	0
Тромбоцитопения, $n$ (%) Thrombocytopenia, $n$ (%)	0	1 (7,7)
Общая частота, % Total rate, %	11,1	7,7

ций терапии, ниже таковой в исследовании VISION (8,7 мес) [3] и PSMAfore (11,6 мес) [12]. Исследование TheaP продемонстрировало медиану ВБП 12,1 мес с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА, что превосходит таковую при применении кабазитаксела [9].

Особого внимания заслуживают данные о комбинации  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА с энзалутамидом. Медиана ВБП в группе комбинированной терапии составила 12 мес (95 % ДИ 8–15), что в 2 раза превышает аналогичный показатель в группе монотерапии – 6 мес (95 % ДИ 5–8) и согласуется с результатами исследования ENZA-p, в котором медиана ВБП комбинированной терапии составила 13 мес против 7,8 мес в группе монотерапии [13]. В нашем исследовании 5 пациентов 1-й группы (2–4 курса) и 8 пациентов 2-й группы (6 курсов) получали комбинированную терапию: учитывая отсутствие крупной когорты, сделать вывод о потенциальном снижении необходимого количества фракций  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА на фоне приема энзалутамида пока не представляется возможным. Также на недавнем конгрессе Американского общества клинической онкологии (2025) сообщалось, что в исследовании ENZA-p в группе комбинированной терапии медиана радиологической ВБП составила 17 мес, ПСА-ВБП – 13 мес, что превышает показатели настоящего исследования, ОВ в исследо-

вании коллег составила 34 мес. Разница в ВБП может быть обусловлена более гетерогенной выборкой в представленном исследовании.

В настоящем исследовании такая комбинация снижала риск прогрессирования на 56 % (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,21–0,93;  $p = 0,028$ ). Механизм синергического действия этой комбинации может быть связан со способностью энзалутамида повышать экспрессию ПСМА на опухолевых клетках, что подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными.

Также частью нашего исследования стало проведение комплексного радиологического мониторинга, включавшего посттерапевтическое сканирование в режиме ОФЭКТ/КТ всего тела после каждой фракции  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА. Этот подход обеспечил точную оценку биораспределения радиолиганда, раннее прогнозирование ответа на терапию и оптимизацию стратегии «каникул», основанную на объективных критериях: значительное снижение SUVmax (30–50 %) и отсутствие новых очагов после 2–4 фракций терапии, с последующим подтверждением результатами ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007.

В ходе исследования были зафиксированы нежелательные явления, соответствующие известному профилю безопасности  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА. Все нежелатель-

ные явления были незначительными и не превышали II степени по шкале СТСАЕ v.5.0. Полученные данные подтверждают возможность безопасного применения как сокращенного (2–4 фракции), так и полного (6 фракций) курса терапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА в реальной клинической практике.

В настоящее время 8 (50 %) из 16 пациентов 1-й группы продолжили ПСМА-таргетную терапию после выявления прогрессирования заболевания, 50 % находятся под динамическим наблюдением (медиана ВБП 13,5 (8–16) мес).

Наши результаты показывают, что стратегия «капсул» (2–4 фракции с последующим наблюдением):

- позволяет гибко управлять лечением, особенно у пациентов с низким риском прогрессирования (индекс Глисона <9, с отсутствием предшествующей терапии <sup>223</sup>Ra), у которых медиана ВБП достигала 14 мес;
- не приводит к увеличению частоты побочных эффектов;
- сохраняет возможность возобновления терапии при прогрессировании заболевания.

Полученные данные демонстрируют, что предшествующая терапия <sup>223</sup>Ra значительно снижает медиану ВБП при последующем лечении <sup>177</sup>Lu-ПСМА, особенно у пациентов с индексом Глисона ≥9 (5 мес против 12 мес). При этом у пациентов с индексом Глисона <9 негативное влияние <sup>223</sup>Ra выражено в меньшей степени (8 мес против 16 мес). Однако стоит отметить, что в нашем исследовании из 7 пациентов, получивших терапию <sup>223</sup>Ra, 2 больных с индексом Глисона <9 завершили полный курс лечения <sup>223</sup>Ra (6 фракций), получили ПСМА-таргетную РЛТ (4 фракции с дальнейшим наблюдением) с ВБП 14 и 15 мес. У других пациентов с индексом Глисона ≥9, ранее получивших минимум 3 линии лечения (химио-

терапию или антиандрогены 2-го поколения), наблюдался слабовыраженный ответ или прогрессирование процесса на фоне проведения терапии <sup>223</sup>Ra, что в совокупности позволяет рассматривать подобные клинические ситуации в рамках неблагоприятного прогноза при планировании ПСМА-таргетной терапии. Эти данные необходимо подтверждать на более масштабной когорте пациентов для определения более точной взаимосвязи между ранее проведенным лечением, в том числе <sup>223</sup>Ra, и прогнозом ответа на терапию <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617.

Также стоит отметить, что все пациенты после приостановки ПСМА-таргетной РЛТ находились под тщательным динамическим наблюдением, включающем анализ крови на ПСА 1 раз в 3 нед, проведение ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА-1007 1 раз в 3 мес, а также регулярный биохимический и общий анализ крови.

Ограничения исследования: ретроспективный характер, относительно небольшая выборка (*n* = 30) по сравнению с международными исследованиями, а также отсутствие данных по ОВ, что обуславливает необходимость дальнейшего наблюдения за имеющейся когортой и проведения более широкомасштабных проспективных исследований.

### Заключение

Прерывание терапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА после 2–4 фракций с последующим возобновлением при прогрессии – перспективная стратегия, позволяющая балансировать между эффективностью и безопасностью. Этот подход особенно актуален для пациентов с ограниченной метастатической нагрузкой и высоким риском гематологической токсичности. Однако, учитывая ограниченность и гетерогенность выборки, требуются более детальное изучение, а также проведение статистического анализа на большой группе пациентов.

## Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Sartor O., de Bono J., Chi K.N. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091–103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
3. Sartor A.O., de Bono J., Chi K.N. et al. VISION: an international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase III study of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(6\_suppl):TPS255. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl.TPS255
4. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S. et al. Overall survival with [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(1):99–107. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00569-4
5. Hofman M.S., Violet J., Hicks R.J. et al. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(6):825–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0
6. Derlin T., Lönnemark M., Kessler L. et al. <sup>177</sup>Lu-PSMA for extended treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2023;64(1):77–82. DOI: 10.2967/jnumed.122.264147
7. Jackson P., Hardcastle N., Dawe N. et al. Radiation dosimetry in <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy. *Semin Nucl Med* 2022;52(2):243–54. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2021.12.002
8. Debnath S., Zhou N., McLaughlin M. et al. PSMA-targeting imaging and theranostic agents – current status and future perspective. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1158. DOI: 10.3390/ijms23031158
9. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S. et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant

- prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10276):797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3
10. Kempainen J., Hämäläinen S., Rantapero T. et al. Single center experience with a 4-week 177Lu-PSMA-617 treatment interval in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(24):6099. DOI: 10.3390/cancers14246099
  11. Lindgren Belal S., Sadik M., Kaboteh R. et al. Applications of artificial intelligence in PSMA PET/CT for prostate cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2024;54(1):141–53. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2023.08.001
  12. Sartor A.O., Chi K.N., Herrmann K. et al. PSMAfore: a phase 3 study to compare 177 Lu-PSMA-617 treatment with a change in androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(6\_suppl):TPS196. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.TPS196
  13. Emmett L., Crumbaker M., Ng A. et al. ENZA-p: a randomized phase II trial using PSMA as a therapeutic agent and prognostic indicator in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide (ANZUP 1901). *J Clin Oncol* 2021; 39(6\_suppl):10. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.10

#### Вклад авторов

А.В. Парнас: обзор литературы, разработка дизайна исследования, проведение исследования;  
А.С. Крылов, Б.М. Хакулова, А.И. Пронин: обзор литературы, проведение исследования;  
А.В. Филимонов, В.С. Ильяков, А.А. Румянцев: проведение исследования, статистическая обработка материала.

#### Authors' contributions

A.V. Parnas: literature review, study design, conduction of the study;  
A.S. Krylov, B.M. Khakulova, A.I. Pronin: literature review, conduction of the study;  
A.V. Filimonov, V.S. Ilyakov, A.A. Rummyantsev: conduction of the study, statistical analysis of the data.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Парнас / A.V. Parnas: <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>  
А.С. Крылов / A.S. Krylov: <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>  
Б.М. Хакулова / B.M. Khakulova: <https://orcid.org/0000-0001-7344-7688>  
А.В. Филимонов / A.V. Filimonov: <https://orcid.org/0009-0001-6694-9564>  
А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>  
В.С. Ильяков / V.S. Ilyakov: <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>  
А.А. Румянцев / A.A. Rummyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.