

## ОЦЕНКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ РЕНОСЦИНТИГРАФИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ С $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617

А.В. Павлова<sup>1</sup>, А.С. Крылов<sup>1</sup>, А.Д. Рыжков<sup>1,2</sup>, Т.В. Захарова<sup>1</sup>, А.И. Пронин<sup>1</sup>,  
Т.М. Гелиашвили<sup>1</sup>, Е.А. Николаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24.

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

Контакты: Крылов Александр Сергеевич, krilovas@rambler.ru

### Реферат

**Цель:** Оценка нефротоксичности с помощью реносцинтиграфии у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), получающих радионуклидную терапию (РНТ) с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617.

**Материал и методы:** В работе проанализированы данные, полученные с помощью динамической реносцинтиграфии с использованием двух радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технемаг и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатех у 32 пациентов с мКРРПЖ, получающих РНТ с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617.

**Результаты:** У всех пациентов, вошедших в данное исследование, как перед началом РНТ, так и после получения нескольких фракций РНТ не отмечалось критически значимых нарушений почечной функции. К последней фракции РНТ категория С1 по шкале KDIGO, соответствующая нормальной функции почек, отмечалась у 34 % пациентов, что на 6 % больше, чем перед началом терапии. При этом у 6 % пациентов стала отмечаться существенно сниженная функция почек (категория С3b), которая не определялась ни у одного из пациентов до начала РНТ  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617. У 13 % пациентов отмечалось снижение средней степени (категория С3a) и у 47 % пациентов — умеренное снижение (категория С2) функции почек.

**Заключение:** Несмотря на преобладающие опасения по поводу нефротоксичности, вызванной терапией  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, стандартный метод оценки состояния мочевыделительной системы (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная как при помощи формулы на основании уровня креатинина крови, так и при помощи динамической реносцинтиграфии с использованием РФЛП  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатех), в данном исследовании оставалась в пределах возрастной нормы. При этом определялась тенденция к увеличению уровня креатина крови после второго курса РНТ, что может свидетельствовать о начальных функциональных изменениях в почках. Также отмечено, что от фракции к фракции происходит постепенное замедление основных временных показателей фильтрационно-экскреторной функции почек (по данным динамической реносцинтиграфии), таких как  $T_{\text{max}}$  и  $T_{1/2}$ , что также может свидетельствовать о функциональных изменениях в почках на фоне проводимой терапии.

**Ключевые слова:** радионуклидная терапия,  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, нефротоксичность, реносцинтиграфия

**Для цитирования:** Павлова А.В., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Захарова Т.В., Пронин А.И., Гелиашвили Т.М., Николаева Е.А. Оценка нефротоксичности с помощью реносцинтиграфии при проведении радионуклидной терапии с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):26-33.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-26-33

### Актуальность

Терапия  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 — вариант ПСМА-таргетной радионуклидной терапии, который является новым и перспективным методом лечения пациентов с мКРРПЖ. Лиганд ПСМА-617 позволяет доставлять терапевтический радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  к клеткам рака предстательной железы, экспрессирующим простатспецифический мембранный антиген (ПСМА).

Опасения по поводу потенциальной нефротоксичности РНТ  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 основаны на физиологическом выведении РФЛП почками и экспрессии фермента ПСМА клетками проксимальных канальцев почек, что может приводить к задержкам РФЛП в почках и к их дополнительному облучению. Однако данные, подтверждающие клинически значимую нефротоксичность, все еще отсутствуют.

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространённых видов рака, поражающих мужское население. Для лечения местно-распространённого РПЖ применяется радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, андроген-депривационная терапия и химиотерапия [1, 2]. Для пациентов, у которых базовая терапия или терапия второй линии оказались неэффективными, требуется альтернативное лечение с целью контроля прогрессирования заболевания. Современные схемы химиотерапии и антиандрогенной терапии часто связаны с побочными эффектами [3]. Более того, эти методы лечения временно эффективны, и к ним часто развивается лекарственная устойчивость. Эти проблемы стимулировали разработку альтернативных методов лечения, таких как радионуклидная терапия.

Радионуклидная терапия — активно развивающийся метод лучевой терапии открытыми источниками различных видов рака. Лиганды, меченные радионуклидами, в настоящее время доступны для лечения таких заболеваний как лимфома, рак щитовидной железы, нейроэндокринные опухоли, а также рак предстательной железы [2, 4].

Одним из новых и перспективных препаратов для радионуклидной терапии является лютеций-177-ПСМА-617 ( $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617) [5]. Лиганд ПСМА-617 позволяет доставлять радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  к клеткам рака предстательной железы, экспрессирующим ПСМА, при этом минимизируя повреждение окружающих здоровых тканей и оказывая цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки.

$^{177}\text{Lu}$  — это радионуклид реакторного типа, который является бета-излучателем средних энергий (490 кэВ) наряду с низкоэнергетичным гамма-излучением 208 кэВ (10 %) и 113 кэВ (6 %).  $^{177}\text{Lu}$  имеет период полураспада 6,73 дня и максимальную длину пробега  $\beta$ -частиц до 1,6 мм [6, 7].

ПСМА представляет собой трансмембранный гликопротеин II класса, состоящий из 750 аминокислот (также известный как фолат-гидролаза I или глутаматкарбоксипептидаза II) как с внутриклеточным, так и внеклеточным доменами. Он играет важную роль в миграции и выживании клеток, а также в их пролиферации [8]. ПСМА экспрессируется на здоровом эпителии предстательной железы (ПЖ) и гипе-

рэкспрессируется на клетках рака ПЖ. В норме ПСМА также экспрессируется в других тканях, таких как почки, тонкая кишка и слюнные железы. Однако экспрессия на клетках рака ПЖ в тысячу раз выше, чем экспрессия клетками здоровых тканей, и, в частности, более высокая экспрессия ПСМА связана с более агрессивным РПЖ, таким как гормонорезистентный рак. ПСМА является многообещающей мишенью как для визуализации, так и для терапии пациентов с раком предстательной железы [9].

Побочные эффекты возникают редко и связаны в основном с облучением здоровых тканей из-за физиологической экспрессии ПСМА их клетками. Опасения относительно потенциальной нефротоксичности РНТ  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 базируются на физиологическом выведении РФЛП почками и экспрессии ПСМА клетками проксимальных почечных канальцев и связанной с этим задержки РФЛП в почках во время РНТ. Потенциально длительные задержки радиофармпрепарата в почках могут привести к серьезным осложнениям. Однако, несмотря на высокое накопление препарата в почках, на сегодняшний день имеется мало данных о воздействии  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 на состояние мочевого выделительной системы.

В этом исследовании мы изучали нефротоксичность, связанную с лечением  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 пациентов с мКРРПЖ.

Все пациенты, включенные в данное исследование, уже получили стандартные методы лечения до начала радионуклидной терапии ПСМА-617 (андрогенную депривацию, химиотерапию (доцетаксел/кабазитаксел), антиандрогены II поколения (абиратерона ацетат/энзалутамид), остеомодифицирующую терапию) согласно утвержденному протоколу клинического исследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. У всех пациентов была зарегистрирована каstrationная резистентность и отдаленные метастазы.

## Материал и методы

Нами были проанализированы данные исследований 32 пациентов с мКРРПЖ, которые получили от двух (n=32) до четырех (n=15) курсов РНТ  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 (табл. 1).

Поскольку пациенты, включенные в исследование, получали лечение различных схем до начала радионуклидной терапии и прошли разное количество фракций РНТ, а также в связи с малой выборкой, мы анализировали только тенден-

Таблица 1

**Характеристика пациентов, включенных в исследование****Characteristic of patients included in the study**

Количество пациентов	32
Возраст на момент 1 курса терапии, лет	69,9 ± 7,2
Уровень ПСА <sub>общ</sub> перед началом терапии, нг/мл	150,0 ± 248,4
СКФ, рассчитанная по формуле СКД-EPI, мл/мин	78,9 ± 15,8
СКФ, рассчитанная при помощи динамической реносцинтиграфии, мл/мин	58,8 ± 21,3

Таблица 2

**Расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI****Calculation of glomerular filtration rate by the formula CKD-EPI**

Пол	Уровень креатинина крови	Формула
Женщины	Ниже или равен 62 мкмоль/л	СКФ = $144 \times (0,993)^T \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,328}$
	Выше 62 мкмоль/л	СКФ = $144 \times (0,993)^T \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,210}$
Мужчины	Ниже или равен 80 мкмоль/л	СКФ = $141 \times (0,993)^T \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,412}$
	Выше 80 мкмоль/л	СКФ = $141 \times (0,993)^T \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,210}$

**Примечание:** Scr — креатинин сыворотки крови, мкмоль/л; T — возраст, лет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации

цию изменений основных показателей функции почек.

Функция почек оценивалась двумя различными способами: при помощи подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основании лабораторных данных, таких как уровень креатинина сыворотки крови по формуле СКД-EPI, а также при помощи динамической реносцинтиграфии с использованием РФЛП <sup>99m</sup>Tc-технемаг, который выводится преимущественно путем секреции в проксимальных канальцах почек, и <sup>99m</sup>Tc-пентатех, являющийся гломерулотропным препаратом.

Реносцинтиграфия проводилась на аппарате GE Discovery NM/CT 670 DR по протоколу динамического исследования: 30 кадров по 2 с (1 фаза) и 20 кадров по 60 с (2 фаза), обработка данных проводилась на рабочей станции Xeleris4.1™.

Расчетную скорость клубочковой фильтрации оценивали с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основании уровня креатинина (табл. 2) [10]. Кровь для общего и биохимического анализа пациенты сдавали за неделю перед каждой фракцией РНТ.

Динамическая реносцинтиграфия проводилась на этапе дообследования перед терапией <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617 и повторялась перед каждой новой фракцией с целью оценки функциональ-

ного состояния мочевыделительной системы. Для проведения исследования использовались препараты <sup>99m</sup>Tc-технемаг и <sup>99m</sup>Tc-пентатех, которые позволяют оценить такие основные показатели, как время достижения максимального накопления (T<sub>max</sub>), период полувыведения препарата (T<sub>1/2</sub>), коэффициент остаточной активности (ретенция), относительную перфузию и дифференциальную функцию почек. Перед началом радионуклидной терапии исследования с РФЛП <sup>99m</sup>Tc-технемаг были проведены 24 пациентам, с использованием <sup>99m</sup>Tc-пентатех — 20 пациентам. Динамическая реносцинтиграфия с двумя препаратами была проведена у 12 пациентов. Все исследования были проведены утром на фоне легкого завтрака с умеренной гидратацией.

Нарушение функции почек оценивалось по шкале KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек — Kidney Disease: Improving Global Outcomes, табл. 3) [11].

Радионуклидная терапия проводилась в условиях круглосуточного стационара отделения радионуклидной терапии. Перед введением РФЛП каждый пациент получал подготовку в виде внутривенной гидратации (500 мл 0,9 % NaCl) и охлаждения слюнных желез за 30 мин до начала введения РФЛП. Раствор <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617 вводили внутривенно при помощи автоматического инжектора радионуклидов PosiJet®. Диуретики (за исключением пациентов, принимающих антигипертензивные препараты по на-

Таблица 3

## Шкала оценки функции почек KDIGO

## KDIGO Renal Function Score

Стадия	Симптомы	СКФ, мл/мин /1,73 м <sup>2</sup>
C1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	>90
C2	Умеренное снижение СКФ	60–89
C3a C3b	Снижение СКФ средней степени	45–59 30–44
4	Снижение СКФ выраженной степени	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

значению лечащего врача) или другие средства для защиты почек не применялись. Повторные фракции проводились со средним временным интервалом 6 недель. Вводимая активность составляла примерно 7,4 ГБк на фракцию.

За функцией почек тщательно следили во время ПСМА-таргетной терапии. Исходной линией считалось состояние почек до начала терапии и оценивалось с помощью динамической реносцинтиграфии и подсчета СКФ на основании уровня креатинина крови.

## Результаты

У всех пациентов, вошедших в данное исследование, перед началом радионуклидной терапии не отмечалось значимых нарушений почечной функции.

Уровень креатинина перед началом радионуклидной терапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617 находился в пределах возрастных норм —  $86,6 \pm 18,5$  мкмоль/л ( $n = 32$ ). Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формулам и с помощью динамической реносцинтиграфии, также была в пределах референсных значений: средняя исходная СКФ до начала радионуклидной терапии, рассчитанная по формуле СКД-EPI, составляла  $78,9 \pm 15,8$  мл/мин ( $n = 32$ ). СКФ, рассчитанная при помощи динамической реносцинтиграфии с ис-

пользованием РФЛП <sup>99m</sup>Tc-пентатех, составляла  $58,8 \pm 21,3$  мл/мин ( $n=20$ ).

У большинства пациентов (56 %) отмечалось умеренное снижение функции почек, соответствующее категории C2. У 16 % пациентов отмечалось снижение средней степени функции (категория C3a). 28 % пациентов начинали свое лечение с категории C1, что соответствует нормальной функции почек.

К последней полученной фракции радионуклидной терапии на момент анализа материала категория C1 отмечалась у 34 % пациентов, что на 6 % больше, чем перед началом терапии. При этом у 6 % пациентов стала отмечаться существенно сниженная функция почек (категория C3b), которая не определялась ни у одного из пациентов до начала терапии <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617. У 13 % пациентов отмечалось умеренное снижение средней степени (C3a) и у 47 % пациентов — умеренное снижение (C2) функции почек (рис. 1).

После первой фракции РНТ отмечается снижение уровня креатинина до  $80,8 \pm 22,7$  мкмоль/л ( $n = 32$ ). При этом к 4-й фракции курсу РНТ креатинин в сыворотке крови составлял в среднем  $89,3 \pm 27,1$  мкмоль/л ( $n = 15$ ).

После первой фракции РНТ отмечается тенденция к повышению скорости клубочковой фильтрации, как рассчитанной по формуле на основании уровня креатинина крови, так и

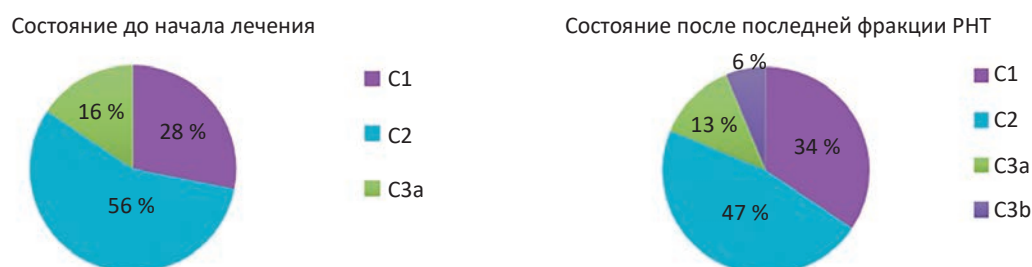


Рис. 1. Динамика изменения функции почек в процессе РНТ с <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617  
Fig. 1. Dynamics of changes in kidney function during radionuclide therapy <sup>177</sup>Lu-PSMA-617



по данным динамической реносцинтиграфии ( $78,9 \pm 15,8$  и  $58,8 \pm 21,3$  мл/мин соответственно), что коррелирует со снижением уровня креатинина крови ( $n=32$ ). Перед четвертой фракцией РНТ расчетная СКФ составляла  $75,4 \pm 17,6$  мл/мин ( $n = 15$ ), а СКФ по данным динамической реносцинтиграфии —  $55,0 \pm 24,9$  мл/мин ( $n = 10$ ) (табл. 4).

По данным динамической реносцинтиграфии при использовании обоих препаратов, как  $^{99m}\text{Tc}$ -технемаг, так и  $^{99m}\text{Tc}$ -пентатех, наблюдалась тенденция к постепенному замедлению времени достижения максимальной радиоактивности от фракции к фракции курса РНТ.

При этом тенденции в изменении периода полувыведения препаратов также совпадали. После первой фракции отмечалось замедление показателя  $T_{1/2}$ , а после второй — незначительное ускорение, однако после третьей — снова

отмечалась тенденция к замедлению времени полувыведения РФЛП (табл. 5).

### Обсуждение

РНТ с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 является эффективным методом лечения пациентов с мКРРПЖ, но имеются опасения по поводу потенциальных побочных эффектов, одним из которых является нефротоксичность. Однако на сегодняшний день имеется лишь ограниченное количество данных о состоянии мочевыделительной системы во время радионуклидной терапии  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617. В аналогичных нашему исследованию также наблюдалось незначительное снижение функции почек в выборке пациентов с изначально не нарушенной функцией почек [12, 13]. Кроме того, у пациентов с нормальной функцией почек не было выявлено клинически значимой нефротоксичности в различных ретроспективных исследованиях с малым числом

Таблица 4

**Изменение показателей креатинина и СКФ в процессе 4 фракций РНТ с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617**  
Changes in creatinine and GFR parameters during 4 fractions of radionuclide therapy  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617

	Перед 1 фракцией РНТ	Перед 2 фракцией РНТ	Перед 3 фракцией РНТ	Перед 4 фракцией РНТ
Уровень креатинина крови, мкмоль/л	$86,6 \pm 18,5$ ( $n = 32$ )	$80,8 \pm 22,7$ ( $n = 32$ )	$88,8 \pm 20,8$ ( $n = 22$ )	$89,3 \pm 27$ ( $n = 15$ )
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин	$78,9 \pm 15,8$ ( $n = 32$ )	$84,3 \pm 117,8$ ( $n = 32$ )	$77,2 \pm 16,0$ ( $n = 22$ )	$75,4 \pm 17,6$ ( $n = 15$ )
СКФ, рассчитанная при помощи динамической реносцинтиграфии, мл/мин	$58,8 \pm 21,3$ ( $n = 20$ )	$63,8 \pm 19,0$ ( $n = 20$ )	$60,4 \pm 15,8$ ( $n = 13$ )	$55,0 \pm 24,9$ ( $n = 10$ )

Таблица 5

**Изменение временных показателей реносцинтиграфии в процессе 4 фракций РНТ  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617**  
Changes in time parameters of renal scintigraphy during 4 fractions of radionuclide therapy  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617

	Перед 1 фракцией РНТ	Перед 2 фракцией РНТ	Перед 3 фракцией РНТ	Перед 4 фракцией РНТ
$^{99m}\text{Tc}$ -технемаг				
$T_{\max}$ , мин	$7,0 \pm 5,4$ ( $n = 24$ )	$7,2 \pm 4,3$ ( $n = 24$ )	$9,1 \pm 5,6$ ( $n = 17$ )	$9,6 \pm 5,5$ ( $n = 12$ )
$T_{1/2}$ , мин	$13,4 \pm 8,5$ ( $n = 24$ )	$16,0 \pm 8,9$ ( $n = 24$ )	$15,0 \pm 8,7$ ( $n = 17$ )	$17,6 \pm 8,9$ ( $n = 12$ )
$^{99m}\text{Tc}$ -пентатех				
$T_{\max}$ , мин	$6,7 \pm 4,3$ ( $n = 20$ )	$7,7 \pm 5,5$ ( $n = 20$ )	$7,9 \pm 5,7$ ( $n = 13$ )	$8,0 \pm 5,8$ ( $n = 10$ )
$T_{1/2}$ , мин	$18,3 \pm 22,4$ ( $n = 20$ )	$23,1 \pm 11,1$ ( $n = 20$ )	$20,1 \pm 6,5$ ( $n = 13$ )	$24,0 \pm 9,6$ ( $n = 10$ )

фракций терапии и ограниченным количеством пациентов [2, 14, 15], а также в крупном немецком многоцентровом исследовании, в которое были включены 145 пациентов [16]. Все эти данные согласуются с результатами австралийского проспективного исследования, проведенного Hofman et al с участием 50 пациентов [17, 18]. Но данные о побочных эффектах в этих выборках были ограничены трехмесячным периодом наблюдения.

В данное исследование были включены пациенты, которые до начала радионуклидной терапии  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 прошли различные схемы лечения РПЖ и получившие разное количество фракций РНТ, что может повлиять на достоверность полученных данных. В связи с этим требуется более тщательное изучение на больших и однородных выборках для более точной оценки влияния РФЛП на функцию почек, чтобы своевременно выявлять их нарушение.

## Заключение

Несмотря на преобладающие опасения по поводу нефротоксичности, вызванной терапией, стандартный метод оценки состояния мочевыделительной системы, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная как при помощи формулы на основании уровня креатинина крови, так и при помощи динамической реносцинтиграфии с РФЛП  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатех, в данном исследовании оставалась в пределах возрастной нормы. При этом определялась тенденция к увеличению уровня креатинина крови после второй фракции РНТ  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, что может свидетельствовать о начальных функциональных изменениях в почках. Также отмечено, что от фракции к фракции происходит постепенное замедление основных временных показателей фильтрационно-эскреторной функции почек, таких как  $T_{\text{max}}$  и  $T_{1/2}$ , что также может свидетельствовать о структурных функциональных изменениях в почках на фоне проводимой терапии.

По шкале KDIGO у 72 % пациентов до начала терапии отмечалось нарушение почечной функции: категория С2 наблюдалась у 56 %, С3а — у 16 %. У 28 % пациентов нарушений со стороны мочевыделительной функции не определялось. В процессе РНТ у 6 % пациентов стало определяться нарушение категории С3b, которого ранее не отмечалось, а у 60 % — С2 и С3а. При этом нормальная функция почек стала наблюдаться у 34 % наших пациентов, что может быть

объяснено не только возможным включением компенсаторных механизмов на повреждающее воздействие РФЛ, но и снижением опухолевой интоксикации организма в целом вследствие успешной РНТ.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимой нефротоксичности на фоне проводимой радионуклидной терапии. Ни у одного из пациентов не было зафиксировано фатальных нарушений, что свидетельствует об относительной безопасности используемых вводимых активностей РФЛП. Однако потенциально сохраняется опасность осложнений, о чем свидетельствует снижение до категории С3b у 6 % больных. Нужно продолжать исследования для того, чтобы выявить показатели, которые могут стать надежными предикторами нефротоксичности.

## Список литературы / References

1. Клинические рекомендации: рак предстательной железы. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020 [Clinical guidelines: prostate cancer, Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russian)].
2. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:1196-200. DOI: 10.2967/jnumed.117.191023.
3. Пешков МН, Пешкова ГП, Решетов ИВ. Метаболические изменения у пациентов с раком предстательной железы при андроген-депривационной терапии. Сахарный диабет. 2020;23(2):192-200. [Peshkov MN, Peshkova GP, Reshetov IV. Metabolic changes in patients with prostate cancer with androgen-deprivation therapy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):192-200 (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM10343.
4. van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. GEPNETs update: radionuclide therapy in neuroendocrine tumors *Eur J Endocrinol* 2015;172:R1-R8.
5. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-Line Treatment and  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:496-508. DOI: 10.1007/s00259-017-3895-x.
6. Knapp FF, Jr, Mirzadeh S, Beets AL, Du M. Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL High Flux Isotope Reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and interventional cardiology. *J Radioanal Nucl Chem*. 2005;263:503-9. DOI: 10.1007/s10967-005-0083-4.
7. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation dosimetry for  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med*. 2017;58:445-50.
8. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. Elias Chandran, William D. Figg & Ravi Madan. Pages 186-90 | Received 08 Oct 2021, Accepted 27 Jan 2022, Published online: 27 Feb 2022).
9. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM Procedure Guidelines for Radionuclide Therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -Labelled PSMA-Ligands ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT) *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2536-44. DOI: 10.1007/s00259-019-04485-3.

10. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486-95. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; Volume 2, Issue 1: 1-126.
12. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, et al. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients with a Single Functioning Kidney. *J Nucl Med.* 2019;60:1579-86. DOI: 10.2967/jnumed.118.223149.
13. Yordanova A, Becker A, Eppard E, et al. The Impact of Repeated Cycles of Radioligand Therapy Using [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 on Renal Function in Patients with Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1473-9. DOI: 10.1007/s00259-017-3681-9.
14. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy and Outcome in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1663-70. DOI: 10.1007/s00259-017-3751-z.
15. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. <sup>177</sup>Lu-DKFZ-PSMA-617 Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Safety, Efficacy, and Quality of Life Assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:81-91. DOI: 10.1007/s00259-016-3481-7.
16. Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58:85-90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
17. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, 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;19:825-33. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
18. Violet J, Sandhu S, Iravani A, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2020;61:857-65. DOI: 10.2967/jnumed.119.236414.

#### Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

#### Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Not declared.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.

**Соответствие принципам этики.** Одобрение этического комитета не требовалось.

**Ethical compliance.** Ethical committee approval was not necessary.

#### Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Крылов Александр Сергеевич — к.м.н., заведующий отделением, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516.

#### Сведения об остальных авторах статьи

Павлова Анастасия Викторовна — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Рыжков Алексей Дмитриевич — д.м.н., в.н.с., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 6472-4859.

Захарова Татьяна Вячеславовна — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Пронин Артём Игоревич — к.м.н., заведующий отделением, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №2, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2833-8191, AuthorID: 901077.

Гелиашвили Тамара Мамуковна — к.м.н., заведующая отделением, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 5217-6844, AuthorID: 1051967.

Николаева Екатерина Андреевна — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

**Evaluation of Nephrotoxicity by Renal Scintigraphy During Radiotherapy  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617**

A.V. Pavlova<sup>1</sup>, A.S. Krylov<sup>1</sup>, A.D. Ryzhkov<sup>1,2</sup>, T.V. Zakharova<sup>1</sup>, A.I. Pronin<sup>1</sup>, T.M. Gelashvili<sup>1</sup>, E.A. Nikolaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;  
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478; krilovas@rambler.ru

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
2/1, p. 1, Barricadnaya str., Moscow, Russia 125993.

**Abstract**

**Purpose:** Evaluation of nephrotoxicity by renal scintigraphy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving radionuclide therapy  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617.

**Material and methods:** In this work the data obtained by renal scintigraphy using two radiopharmaceutical drugs  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA were analyzed in 32 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving radionuclide therapy  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617.

**Results:** In all patients included in this study, both before the start of radionuclide therapy and after receiving several fractions of therapy, there were no critically significant violations of renal function. By the last fraction of radionuclide therapy on the KDIGO scale, category C1, corresponding to normal renal function, was observed in 34 % of patients, which is 6 % more than before the start of therapy. At the same time, 6 % of patients began to have significantly reduced renal function (category C3b), which was not determined in any of the patients before the start of therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617. In 13 % of patients there was a moderate decrease (category C3a) and in 47 % of patients there was a slight decrease (category C2) in renal function.

**Conclusions:** Despite the prevailing concerns about nephrotoxicity caused by  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 therapy, the glomerular filtration rate, calculated both by a formula based on creatinine levels in the blood and when using renal scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, remained within the age norm in this study. At the same time, there was a tendency to increase the level of creatinine in the blood after the second fraction of radionuclide therapy, which may indicate initial functional changes in the kidneys. It was also noted that from fraction to fraction there is a gradual slowdown in the main time indicators of filtration and excretory kidney function (according to dynamic renal scintigraphy), such as  $T_{\text{max}}$  and  $T_{1/2}$ , which may also indicate functional changes in the kidneys against the background of therapy.

**Key words:** radionuclide therapy,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, nephrotoxicity, renal scintigraphy

**For citation:** Pavlova AV, Krylov AS, Ryzhkov AD, Zakharova TV, Pronin AI, Gelashvili TM, Nikolaeva EA. Evaluation of Nephrotoxicity by Renal Scintigraphy During Radiotherapy  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):26-33. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-26-33

**Information about the authors:**

Pavlova A.V., <http://orcid.org/0000-0003-1308-7646>

Krylov A.S., <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Ryzhkov A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

Zakharova T.V. <https://orcid.org/0000-0001-7678-1454>

Pronin A.I., <http://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

Gelashvili T.M., <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

Nikolaeva E.A., <http://orcid.org/0000-0002-7954-2560>