

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ТРЕХ ВОЗРАСТАЮЩИХ АКТИВНОСТЕЙ ²²⁵Ас-ПСМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Кочетова Т.Ю.^{1*}, Крылов В.В.¹, Сигов М.А.¹, Рипп В.О.¹, Шуринов А.Ю.¹, Васильев К.Г.¹, Легкодимова Н.С.¹, Иванов С.А.^{1,3}, Каприн А.Д.^{2,3,4}

¹ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 249031, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4.

³ Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал НИМЦ радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3.

Реферат

Цель: ²²⁵Ас-ПСМА является перспективным препаратом для радиолигандной терапии (РЛТ) больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Несмотря на большое количество исследований в данной области, оптимальная терапевтическая активность препарата — вопрос дискуссионный. Целью данного исследования является оценка безопасности однократного введения ²²⁵Ас-ПСМА в фиксированной дозировке (независимо от массы тела пациентов) 6, 9 и 12 МБк.

Материал и методы: В исследование включено девять пациентов по три в каждой группе с мКРРПЖ прогрессирующим на фоне стандартного лечения (от 1 до 6 линий терапии мКРРПЖ в анамнезе). Период наблюдения составил пять недель, для оценки безопасности были использованы инструментальные, лабораторные и клинические показатели. ²²⁵Ас-ПСМА был изготовлен непосредственно в клинике в соответствии с приказом Минздрава России 1218н от 12.11.2020 «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

Результаты: За период наблюдения у одного пациента было выявлено серьезное нежелательное явление (госпитализация в связи с пневмонией) в группе с наименьшей введенной активностью. При обсуждении данного случая был сделан вывод об отсутствии связи с препаратом, так как пневмония у этого пациента не сопровождалась лейкопенией и нейтропенией. У всех пациентов наблюдалась сухость во рту. У пациентов, получивших 9 и 12 МБк, методом сцинтиграфии было зафиксировано снижение функции всех групп слюнных желез. У двух пациентов была выявлена выраженная слабость, у одного из них слабость могла быть связана с пневмонией, у другого пациента, вероятнее всего слабость вызвана проведенной терапией. Случаев нефротоксичности зафиксировано не было. Гематологическая токсичность носила временный обратимый характер, дополнительного лечения не требовалось ни в одном из случаев. Наиболее частое нежелательное явление: лейкопения, нейтропения, зарегистрировано у семи (78 %) пациентов, лейкопения III степени у двух (22 %) пациентов, нейтропения III степени у одного (11 %) пациента.

Выводы: Однократное введение ²²⁵Ас-ПСМА в исследованном диапазоне активностей безопасно, дозолимитирующей токсичности не достигнуто.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы, радиолигандная терапия, ²²⁵Ас-ПСМА, нежелательные явления

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Сигов М.А., Рипп В.О., Шуринов А.Ю., Васильев К.Г., Легкодимова Н.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ²²⁵Ас-ПСМА для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):30-40. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-30-40>

Конфликт интересов: Член редколлегии журнала Крылов В.В. является автором статьи.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Тип статьи: Оригинальная статья. **Поступила:** 15.09.2023. **Принята к публикации:** 04.03.2024. **Опубликована online:** 26.03.2024

A PILOT SAFETY STUDY OF INCREASED ACTIVITIES (DOSES) OF ²²⁵Ac-PSMA FOR THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

© Tatiana Yu. Kochetova^{1*}, Valeriy V. Krylov¹, Mihail A. Sigov¹, Vladislav O. Ripp¹, Andrey Yu. Shurinov¹, Kirill G. Vasiliev¹, Nadejda S. Legkodimova¹, Sergey A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

¹ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 249031, Obninsk, 10 Zhukova str.

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 249036, Obninsk, 4 Koroleva str.

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University); Russia, 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya str.

⁴ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 25284, Moscow, 3 2nd Botkinskiy Proyezd.

Abstract

Introduction: ^{225}Ac -PSMA is a promising drug for radioligand therapy (RLT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Despite the large number of studies in this area, the optimal therapeutic activity of the drug is a debatable issue. The purpose of this study is to evaluate the safety of a single dose of ^{225}Ac -PSMA at a fixed dosage (regardless of patient weight) of 6, 9 and 12 MBq.

Material and methods: The study included 9 patients, 3 in each group, with mCRPC progressing against the background of standard treatment (from 1 to 6 lines of mCRPC therapy in history). The observation period was 5 weeks, instrumental, laboratory and clinical indicators were used to assess safety. ^{225}Ac -PSMA was manufactured directly in the clinic in accordance with the order of the Ministry of Health of Russia 1218n dated 11/12/2020.

Results: During the observation period, one patient from the group with the lowest administered activity had a serious adverse event (hospitalization due to pneumonia). When discussing this case, it was concluded that there was no connection with the drug, since pneumonia in this patient was not accompanied by leukopenia or neutropenia. All patients experienced dry mouth. In patients who received 9 and 12 MBq a decrease in the salivary gland function was recorded by scintigraphy. In two patients, severe weakness was revealed, in one of them the weakness could be associated with pneumonia, in the other patient, the weakness was most likely caused by the therapy. No cases of nephrotoxicity were recorded. Hematological toxicity was temporary reversible; no additional treatment was required in any of the cases. The most common adverse event: leukopenia, neutropenia (78 % of patients), grade III leukopenia was observed in two (22 %) patients, grade III neutropenia in one (11 %) patient.

Conclusions: A single administration of ^{225}Ac -PSMA in the studied range of activities was safe, dose-limiting toxicity was not achieved.

Keywords: metastatic prostate cancer, radioligand therapy, ^{225}Ac -PSMA, adverse events

For citation: Kochetova Tyu, VKrylov VV, Sigov MA, Ripp VO, Shurinov Ayu, Legkodimova NS, Ivanov SA, Kaprin AD. A Pilot Safety Study of Increased Activities (Doses) of ^{225}Ac -PSMA for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):30-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-30-40>

Conflict of interest: The member of the editorial board of the journal V.V. Krylov is the author of the article.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Original article. **Received:** 05.12.2023. **Accepted for publication:** 29.01.2024. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Радиолигандная терапия (РЛТ) является перспективным методом лечения метастатического кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы (мКРРПЖ). Суть РЛТ заключается в использовании меченных терапевтическими радионуклидами лигандов, тропных к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА), находящемуся на мембранах опухолевых клеток. После соединения лиганда с ПСМА образуется комплекс, который интернализируется внутрь клетки, вместе с ним в опухолевую клетку попадает и метка — терапевтический радионуклид [1]. Лечебное воздействие осуществляется за счет энергии β^- или α -частиц, образующихся при радиоактивном распаде соответствующего радионуклида. Первые публикации по эффективности и безопасности РЛТ препаратами ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{177}Lu -ПСМА I&T датируются

2016 г. [2, 3]. Позднее было проведено открытое многоцентровое исследование III фазы VISION с ПСМА позитивным мКРРПЖ, с историей применения ингибиторов андрогенных рецепторов последнего поколения (абиратерон, энзалутамид и пр.), а также одной или двух линий химиотерапии таксанами. В исследовании, включавшем 831 пациента, убедительно показано преимущество добавления РЛТ препаратом ^{177}Lu -ПСМА-617 к стандартной терапии над стандартной лекарственной терапией без радиолигандной терапии у больных с прогрессирующим мКРРПЖ. При среднем периоде наблюдения 20,9 мес схема лечения ^{177}Lu -ПСМА-617 совместно со стандартной терапией улучшила общую выживаемость в среднем на 4 мес, выживаемость без прогрессирования — на 5,3 мес [4].

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба апробирован и успешно применяется отечественный препарат — ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА [5]. ^{177}Lu является β^- -эмиттером. α -эмиттер ^{225}Ac с энергией распа-

да 5,9351 МэВ и пробегом α -частицы в биологических тканях в несколько десятков мкм также используется в качестве метки ПСМА-лиганда, но исследований эффективности и безопасности препарата ^{225}Ac -ПСМА значительно меньше, рандомизированных исследований третьей фазы к настоящему времени не проводилось.

Несмотря на высокую эффективность ^{177}Lu -ПСМА в отношении мКРРПЖ, часть пациентов, имеющих множественные метастазы с высоким накоплением ПСМА-лигандов по данным ПЭТ/КТ, не отвечают на РЛТ, со временем регистрируется прогрессирование заболевания. α -эмиттер ^{225}Ac -ПСМА может быть эффективен в этих случаях [6]. Кроме того, малый пробег α -частицы обеспечивает высокую точность поражения опухолевых клеток с низким уровнем побочного облучения, в том числе на критические органы, такие как костный мозг. ПСМА-рецепторы, помимо мембран опухолевых клеток, находятся также в слюнных железах и паренхиме почек, что может быть причиной нефротоксичности, ксеростомии и сухости глаз.

Проведены дозиметрические исследования, которые показали приемлемый уровень облучения критических органов при достаточном лучевом воздействии на опухоль при применении терапевтических активностей ^{225}Ac -ПСМА у больных с высоким накоплением ПСМА-лигандов с учетом предварительно проведенного ПЭТ/КТ-исследования [7].

Результаты первого систематизированного исследования безопасности и эффективности различных активностей ^{225}Ac -ПСМА опубликованы в 2017 г. [8]. ^{225}Ac -ПСМА назначался в дозировках 50, 100, 150 и 200 кБк/кг. Активность подбиралась врачами индивидуально на основании общего состояния пациентов и наличия у них факторов риска развития нежелательных явлений и составили от 3,3 до 19,1 МБк (медиана 12,15 МБк). По результатам исследования у пациентов, которым вводилось 50 кБк/кг, нежелательных явлений выявлено не было, но эффективность была низкая. У пациентов, которым вводилось 9 МБк и более, наблюдались случаи гематологических нежелательных явлений без видимой связи с введенной активностью, тогда как у всех пациентов, получивших более 10 МБк, зарегистрирована ксеростомия, причем ксеростомия II степени по шкале NCI CTCAE была выявлена у двух пациентов, получивших 14,3 и 19,1 МБк соответственно. Исследователями сделан вывод об оптимальной активности из расчета 100 кБк/кг [8].

В последующих исследованиях применялся различный подход к подбору терапевтической активности ^{225}Ac -ПСМА, использовали расчетный подход — 100 кБк/кг или применяли фиксированные активности: от 7,4 до 9 МБк на каждого пациента при первом введении радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП). Ряд исследователей применял схему с деэскалацией активности, когда активность ^{225}Ac -ПСМА при повторных введениях снижали до 6–4 МБк с целью уменьшения накопленной токсичности и в соответствии с уменьшающимся объемом опухоли [9]. Систематический обзор исследования безопасности РЛТ ^{225}Ac -ПСМА в сравнении с ^{177}Lu -ПСМА показал ряд отличий между этими препаратами. Так, сухость во рту отмечена значительно чаще в группе ^{225}Ac -ПСМА (77 % vs 37 %) лейкопения также отмечалась чаще (19 % vs 15 %) и лейкопения III степени и выше — 9 % в группе ^{225}Ac -ПСМА против 2 % в группе ^{177}Lu -ПСМА. Тромбоцитопения, наоборот, реже регистрировалась в группе ^{225}Ac -ПСМА (15 % vs 20 %) при одинаковой частоте тромбоцитопении III степени тяжести и более — 7 %. Нефротоксичность регистрировалась в два раза чаще в группе ^{225}Ac -ПСМА (21 % vs 10 %), нефротоксичность III степени и выше — 7 % в группе ^{225}Ac -ПСМА и 0,6 % в группе ^{177}Lu -ПСМА [9].

В России препарат успешно апробирован в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова, где ^{225}Ac -ПСМА применялся из расчета 100 кБк/кг (6–8 МБк на пациента). В исследовании принимали участие 7 пациентов, у всех больных был зарегистрирован положительный биохимический и структурный ответ после первого курса терапии, у трех из них после третьего курса выявлено прогрессирование, в связи с чем лечение прервано, еще у одного пациента лечение было прервано в связи с гематологической токсичностью III степени [10].

Несмотря на большой интерес к ^{225}Ac -ПСМА, исследования его эффективности и безопасности ограничиваются небольшими когортными исследованиями и исследованиями I–II фазы. Оптимальная дозировка РФЛП и режим введения не определены.

Целью данного исследования является оценка безопасности трех возрастающих фиксированных дозировок препарата для лечения больных с мКРРПЖ, прогрессирующим на фоне проведения стандартной терапии.

Материал и методы

Радиофармпрепарат. Исследуемый препарат представляет собой водный раствор на основе химического прекурсора-транспортной молекулы ДОТА-ПСМА, меченой радионуклидом актиний-225 для внутривенного введения. Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) на основе радионуклидного предшественника — хлорида актиний-225 готовили в условиях аптеки незадолго до введения пациенту, путем последовательного смешивания радионуклидного предшественника — хлорида актиний-225 с требуемым количеством ДОТА-ПСМА и вспомогательными реагентами. Изготовление и контроль качества готового РФЛП проводилось в условиях ядерной аптеки МРНЦ им. А.Ф. Цыба в соответствии с приказом Минздрава России 1218н от 12.11.2020 «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Была исследована безопасность однократного введения фиксированных активностей ^{225}Ac -ПСМА в трех группах: группа I — 6 МБк ^{225}Ac -ПСМА, группа II — 9 МБк, группа III — 12 МБк. В каждой группе принимали участие 3 пациента.

Пациенты. В исследование включено девять пациентов с метастатическим мКРПЖ с высоким накоплением ^{18}F -ПСМА в первичной опухоли

и метастатических очагах по данным ПЭТ/КТ. Возраст пациентов составил от 64 до 71 года (медиана — 70 лет). Восемь (89 %) пациентов имели статус 1 по шкале ECOG, один пациент (11 %) — статус 2. Масса тела пациентов составляла от 72 до 100 кг (медиана 75), индекс массы тела от 23 до 36 (медиана 24). У всех пациентов гистологически подтверждена аденокарцинома предстательной железы, Глисон 8–10 (медиана 9). Все пациенты имели длительный анамнез заболевания — от 1 до 13 лет (медиана 7 лет): четыре (44 %) пациента получили радикальное лечение рака предстательной железы, пять (56 %) пациентов имели отдаленные метастазы на этапе выявления заболевания. Семь (78 %) пациентов получили одну и более линий гормонотерапии (энзалутамид или абиратерона ацетат) на этапе кастрационной резистентности, пять (56 %) получили две линии гормонотерапии (энзалутамид и абиратерона ацетат). Семь (78 %) пациентов получали химиотерапию таксанами, четыре (44 %) пациента получали химиотерапию доцетакселом и кабазитакселом. Семь (78 %) пациентов имели также радионуклидную терапию в анамнезе: два (22 %) препаратом самария, (^{153}Sm оксабифор), три (33 %) — радия хлорид, ^{223}Ra и четыре (44 %) пациента имели прогрессирование после предшествующей терапии ^{177}Lu -ПСМА. Сводные данные по предшествующему лечению приведены в табл. 1.

Таблица 1. Предшествующая терапия пациентов, включенных в исследование

Table 1. Prior Therapy of Patients Enrolled in the Study

Исследуемая группа (вводимая активность ^{225}Ac -ПСМА (МБк)) Study group (administered ^{225}Ac -PSMA activity (MBq))	I (6)	I (6)	I (6)	II (9)	II (9)	II (9)	III (12)	III (12)	III (12)
Пациент № (кол-во предшествующих линий терапии мКРПЖ) Patient's № (number of previous lines of mCRPC therapy)	1 (2)	2 (6)	3 (2)	4 (1)	5 (4)	6 (5)	7 (4)	8 (2)	9 (3)
Предшествующая противоопухолевая терапия / Prior anticancer therapy									
Энзалутамид / Enzalutamide	+	+	+	+	+	+	+	—	+
Абиратерона ацетат / Abiraterone acetate (+/-)	—	+	—	—	+	+	+	—	+
Доцетаксел / Docetaxel (number of cycles)	0	11	12*	0	8	12	6	6*	5
Кабазитаксел / Cabazitaxel (number of cycles)	0	10	10	0	0	4	0	3	0
Олапариб / Olaparib (+/-)	—	+	—	—	—	—	—	—	—
Октреотид / Octreotide (+/-)	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Радия, ^{223}Ra хлорид (число курсов) / Radium, ^{223}Ra (number of cycles)	6	0	0	0	6	2	0	0	0
^{177}Lu -ПСМА (ГБк) / ^{177}Lu -PSMA (GBq)	0	7,5	7,5	0	0	64,1	0	45,4	0
Симптоматическая терапия / Symptomatic therapy									
ДЛТ на костные очаги / External beam radiation on bone foci				+					+
Самария, ^{153}Sm оксабифор (число курсов) / ^{153}Sm -EDTMP (number of cycles)	1			2					
* Терапия применялась на этапе гормончувствительного рака предстательной железы * Therapy was used at the stage of hormone-sensitive prostate cancer									

На момент начала терапии у всех пациентов было подтверждено распространенное поражение скелета (более 20 очагов), у четырех (44 %) — тотальное поражение скелета с диффузным метастазированием во всех отделах скелета, включая кости черепа и длинные трубчатые кости. У семи (78 %) больных выявлено поражение лимфатических узлов, у пяти (56 %) — множественные метастазы в лимфоузлы и образование конгломератов изменённых лимфоузлов. Поражение внутренних органов и мягких тканей выявлено у пяти (56 %) больных, метастазы наблюдались в почку, надпочечник, щитовидную железу, щитовидный хрящ, брюшину, у одного пациента выявлен и гистологически верифицирован метастаз в желудок. У двух (22 %) пациентов выявлены множественные метастазы в печень. Уровень ПСА до начала терапии ^{225}Ac -ПСМА составлял от 8,56 нг/мл до 3067 нг/мл (медиана 268 нг/мл).

У всех больных, включенных в исследование, на этапе скрининга была анемия различной степени тяжести по шкале NCI CTCAE v. 5.0: у шести (67 %) пациентов — анемия I степени, у 1 (11 %) — II степени, у двух (22 %) — III степени. Пациентам с анемией III степени перед введением ^{225}Ac -ПСМА проведено переливание эритроцитарной массы с целью достижения уровня гемоглобина более 90 г/л. Также у 2 (22 %) пациентов была тромбоцитопения I степени, у 1 (11 %) — лейкопения I степени. Пациенты с анемией III степени были включены в группу II (получили по 9 МБк).

Наблюдение. Безопасность терапии оценивалась на основании данных лабораторных и инструментальных исследований. Общий анализ крови выполняли перед лечением, на четвертые сутки, через две, три, четыре и пять недель после введения РФЛП, биохимический анализ крови проводился перед лечением, на четвертые сутки после лечения, через три и пять недель после введения ^{225}Ac -ПСМА.

Негативное воздействие на слюнные железы оценивалось на основании сцинтиграфии слюнных желез до лечения и через пять недель после лечения, функция почек оценивалась на основании данных динамической сцинтиграфии почек до лечения и через 5 недель после лечения.

Также проводился опрос пациентов, сбор жалоб и оценка состояния пациентов ежедневно за время госпитализации и еженедельно в течение пяти недель после выписки из стационара.

Результаты

Во время введения ^{225}Ac -ПСМА и в течение последующих суток нежелательных явлений выявлено не было, реакций гиперчувствительности не зарегистрировано, местных реакций в месте введения также не выявлено.

Семь (78 %) пациентов полностью завершили исследование в соответствии с планом. Один пациент из I группы (6 МБк) выбыл из исследования на четвертой неделе наблюдения в связи с развитием выраженной слабости, госпитализирован в стационар по месту жительства, где была выявлена пневмония. При этом в анализе крови, выполненном через 3 недели после введения, была зарегистрирована анемия II степени без ухудшения по сравнению со скринингом, тромбоцитопения I степени (зарегистрировано нежелательное явление), количество лейкоцитов и нейтрофилов оставалось в пределах нормы. Таким образом, у этого пациента было зарегистрировано серьезное нежелательное явление (пневмония, госпитализация), связь с исследуемым РФЛП оценена как сомнительная. Один пациент из группы III (12 МБк) выбыл из исследования на пятой неделе после введения препарата в связи прогрессированием заболевания (рост уровня ПСА), отказался от визита в центр для проведения контрольного обследования, так как предпочел продолжить лечение по месту жительства.

Таким образом, полная информация собрана по двум пациентам из группы I, трем пациентам из группы II и двум пациентам из группы III. Вся собранная до момента выбывания информация по выбывшим пациентам использована в анализе безопасности ^{225}Ac -ПСМА.

Ксеростомия и слабость

Наиболее частым нежелательным явлением была ксеростомия. Сухость во рту I степени по шкале NCI CTCAE зарегистрирована у всех пациентов, получивших терапию ^{225}Ac -ПСМА, симптом развивался на вторые, третьи сутки после введения РФЛП и сохранялся в течение всего периода наблюдения с незначительным улучшением к пятой неделе. По данным сцинтиграфии слюнных желез, через 5 недель после введения ^{225}Ac -ПСМА наблюдалось снижение функции всех групп слюнных желез у всех обследованных пациентов из групп II и III. У двух обследованных пациентов из группы I значимого снижения функции слюнных желез не зафиксировано.

У семи (78 %) пациентов за период наблюдения была зарегистрирована слабость. Слабость I степени по шкале NCI CTCAE зарегистрирована у четырех (44 %) пациентов: у одного больного из I группы, у одного больного из II группы и у двух больных из группы III. Слабость II степени зарегистрирована у одного пациента из группы II. У двух (22 %) пациентов зарегистрирована слабость III степени (ограничивающая повседневную активность и способность пациента к самообслуживанию), по одному пациенту из I и II групп. У пациента из I группы при дополнительном обследовании выявлена пневмония, таким образом, наличие слабости может быть объяснено другими причинами. У пациента из II группы на фоне анемии II степени (без ухудшения по сравнению со скринингом) выраженная слабость развилась на пятые сутки после введения ^{225}Ac -ПСМА и продолжалась четыре дня.

В данном случае появление слабости не имеет видимых причин, кроме предшествующей терапии. У пациента было массивное поражение скелета и лимфатических узлов с формированием конгломератов в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазу, с лимфостазом правой ноги III степени. При контрольном обследовании у этого пациента зафиксирована положительная динамика в виде снижения ПСА на 31 %, положительного структурного ответа по данным МРТ по критериям Met-RADS-P, уменьшения клинических проявлений, снижения степени выраженности лимфостаза правой ноги до II степени. Таким образом, появление слабости у этого пациента не может быть связано с прогрессированием заболевания.

Гематологические нежелательные явления

У семи (78 %) пациентов за период наблюдения зарегистрированы гематологические нежелательные явления: у 1 пациента из I группы и у всех больных из II и III групп. К концу периода наблюдения нежелательные явления I-II степени сохранялись у четырех (44 %) пациентов, одного пациента из первой группы, двух пациентов из группы II и одного пациента из группы III.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были лейкопения и нейтропения. Лейкопения зафиксирована у семи (78 %) пациентов: лейкопения I степени у 1 (11 %) пациента (III группа), лейкопения II степени у четырех (44 %) пациентов (у двух из III группы и по одно-

му пациенту из I и II групп), лейкопения III степени у двух (22 %) пациентов (оба пациента из II группы). У двух (22 %) пациентов снижение количества лейкоцитов зарегистрировано уже на четвертые сутки после введения ^{225}Ac -ПСМА, у четырех (44 %) пациентов снижение количества лейкоцитов началось через две недели после введения и у одного (11 %) пациента — через три недели после введения. Максимальные проявления лейкопении зарегистрированы на 3-4 неделе после проведенной терапии (у трех пациентов через три недели и у трех через четыре недели после введения ^{225}Ac -ПСМА. У одного пациента лейкопения I степени зарегистрирована только на четвертые сутки после введения ^{225}Ac -ПСМА и позднее не наблюдалась. Максимально выраженная зарегистрированная лейкопения — лейкопения III степени — наблюдалась у двух (22 %) пациентов через три недели после введения ^{225}Ac -ПСМА (все пациенты из группы II). Лейкопения II степени зарегистрирована у четырех (44 %) пациентов (два пациента из группы III и по одному пациенту из групп I и II). К завершению наблюдения лейкопения II степени сохранялась у двух (22 %) пациентов (по одному пациенту из групп I и II), лейкопения I степени сохранялась также у двух (22 %) пациентов (по одному пациенту из групп II и III). Медикаментозная коррекция не применялась.

Нейтропения зафиксирована у семи (78 %) пациентов: у одного пациента из первой группы зарегистрирована нейтропения II степени, во II группе было зарегистрировано по одному случаю нейтропении I, II и III степени, в группе III зарегистрировано два случая нейтропении II степени. Наиболее ранний срок появления нежелательного явления — на четвертые сутки после введения, у трех пациентов нейтропения была зафиксирована через две недели после введения ^{225}Ac -ПСМА и у двух пациентов через три недели. Наибольшая степень выраженности нейтропении у всех пациентов наблюдалась через три недели после введения ^{225}Ac -ПСМА: нейтропения III степени у одного (11 %) пациента из группы II, нейтропения II степени у двух (22 %) пациентов (по одному пациенту из групп I и II), у двух (22 %) пациентов, зарегистрирована нейтропения I степени (оба из III группы). К концу периода наблюдения нейтропения II степени сохранялась у одного (11 %) пациента (из группы II), нейтропения I степени у двух (22 %) пациентов (из группы I и II). Каких-либо препаратов медикаментозной коррекции не применялось ни в одном из случаев.

За период наблюдения у четырех (44 %) пациентов была зарегистрирована тромбоцитопения, у троих (33 %) — I степени и у одного (11 %) — II степени по шкале NCI CTCAE. Тромбоцитопения II степени наблюдалась у пациента из группы II с наличием тромбоцитопении I степени до введения исследуемого препарата. Тромбоцитопения была впервые выявлена через две недели после введения и сохранялась до четвертой недели с максимальной выраженностью на третьей неделе после введения РФЛП. К пятой неделе произошло неполное восстановление показателя. Тромбоцитопения I степени зарегистрирована у двух пациентов из группы I и одного пациента группы III, начало нежелательного явления регистрировалось у двух пациентов на четвертые сутки после введения и у двух пациентов через две недели после введения РФЛП. Максимальная степень выраженности тромбоцитопении зарегистрирована через три недели у двух пациентов (один из них впоследствии выбыл из исследования), через четыре недели у одного пациента и через пять недель у одного пациента. Таким образом, у двух пациентов могло наблюдаться дальнейшее снижение количества тромбоцитов, не зафиксированное в исследовании. К концу периода наблюдения у всех пациентов наблюдалось снижение количества тромбоцитов относительно скрининга, хотя у пяти (56 %) пациентов это снижение не имело клинической значимости и не было зарегистрировано как нежелательное явление.

У всех пациентов, включенных в исследование на этапе скрининга была зарегистрирована анемия различной степени выраженности. Усиление степени выраженности анемии с I до II степени зарегистрировано у двух (22 %) пациентов (по одному из I и II групп). У одного из этих пациентов (II группа) уровень гемоглобина восстановился к пятой неделе после введения, у другого (I группа) остался снижен. Два пациента из группы II получили лечение препаратом ^{225}Ac -ПСМА после переливания эритроцитарной массы. У одного из этих пациентов после терапии ^{225}Ac -ПСМА на протяжении пяти недель наблюдения регистрировался стабильный уровень гемоглобина без тенденции к снижению, у другого пациента наблюдалось постепенное снижение уровня гемоглобина до исходных (до переливания) значений. Нежелательное явление не регистрировалось, так как у пациента не было ухудшения показателя по сравнению с исходным (до переливания эритроцитарной массы). Все выявленные гематологические не-

желательные явления для каждого отдельного пациента представлены в табл. 2.

Влияние на уровень трансаминаз и щелочную фосфатазу

У всех пациентов, включенных в исследование на этапе скрининга было выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы разной степени, у одного пациента повышение уровня АСТ. В исследование было включено 2 пациента с множественными метастазами в печень. У одного из них (включен в группу II) перед лечением наблюдался нормальный уровень трансаминаз и повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) II степени, на четвертые сутки после введения ^{225}Ac -ПСМА у этого пациента зарегистрирован рост уровня ЩФ до III степени, признаки печеночной токсичности в виде повышения уровня АСТ I степени по шкале NCI CTCAE, через три недели после введения исследуемого препарата у этого пациента зарегистрирован максимальный уровень АСТ (в пределах I степени токсичности) и также однократное повышение уровня АЛТ (в пределах I степени токсичности), а через пять недель после введения у этого пациента сохранялось повышение уровня АСТ и ЩФ. У второго пациента до лечения наблюдалось повышение уровня ЩФ III степени и повышение АСТ I степени, за три недели после терапии существенных изменений лабораторных показателей не выявлено. Так как пациент не явился на контрольное исследование через 5 недель после введения ^{225}Ac -ПСМА, судить о дальнейшей динамике АСТ и ЩФ у этого пациента не представляется возможным. У шести из семи (86 %) оставшихся пациентов (без метастазов в печень) зарегистрировано снижение уровня щелочной фосфатазы после введения ^{225}Ac -ПСМА. У одного (14 %) пациента зарегистрирован рост уровня щелочной фосфатазы в динамике, также у этого пациента зарегистрировано повышение уровня ПСА через пять недель и прогрессирование по данным диффузионно-взвешенного МРТ всего тела в виде появления множества новых очагов в костях. Таким образом, рост уровня щелочной фосфатазы в большей степени отражает динамику заболевания и не связан с исследуемым препаратом. Также у двух из семи пациентов (29 %) зарегистрирована печеночная токсичность I степени в виде однократного повышения уровня АСТ (оба пациента из группы II), зарегистрированного на четвертые сутки после введения РФЛП, дополнительного лечения не потребовалось.

Таблица 2. Сводная таблица по наличию и степени тяжести гематологических нежелательных явлений для каждого пациента и изменениям степени тяжести этих нежелательных явлений по шкале NCI CTCAE v. 5.0 в зависимости от времени взятия проб крови

Table 2. Summary table of the presence and severity of hematological adverse events for each patient and changes in the severity of these adverse events according to the NCI CTCAE v. 5.0 depending on the time of blood sampling

	Скрининг Screening	4-й день 4 th day	2 недели 2 nd week	3 недели 3 rd week	4 недели 4 th week	5 недель 5 th week
Пациент № 1 Группа I Patient № 1 Group I	HGB-I	HGB-I	HGB-I	N	HGB-I	HGB-I
Пациент № 2 Группа I Patient № 2 Group I	HGB-I	HGB-II, PLT-I, WBC-I	HGB-I, WBC-I, NEU-I	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-II	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-II	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-I
Пациент № 3 Группа I Patient № 3 Group I	HGB-II	HGB-II, PLT-I	HGB-II, PLT-I	HGB-II, PLT-I	—	—
Пациент № 4 Группа II Patient № 4 Group II	HGB-I	HGB-II	HGB-II, WBC-II, NEU-II	HGB-II, WBC- III, NEU-II	—	HGB-I, WBC-I, NEU-II
Пациент № 5* Группа II Patient № 5* Group II	HGB-I (III), PLT-I	HGB-I, PLT-I	HGB-I, PLT-II, WBC-II, NEU-I	HGB-I, PLT-II, WBC-III, NEU- III	HGB-I, PLT-II, WBC-I, NEU-II	HGB-I, PLT-I
Пациент № 6* Группа II Patient № 6* Group II	HGB-II (III), PLT-I, WBC-I	HGB-II, PLT-I	HGB-II, PLT-I, WBC-I	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-I	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-I	HGB-III, PLT-I, WBC-II, NEU-I
Пациент № 7 Группа III Patient № 7 Group III	HGB-I	HGB-I	HGB-I, WBC-I	HGB-I, WBC-I	HGB-I, WBC-II, NEU-I	HGB-I, WBC-I
Пациент № 8 Группа III Patient № 8 Group III	HGB-I	WBC-I	N	N	N	—
Пациент № 9 Группа III Patient № 9 Group III	HGB-I, WBC-I	HGB-I, WBC-I	HGB-I, PLT-I, WBC-I	HGB-I, PLT-I, WBC-II, NEU-I	HGB-I, PLT-I, WBC-II, NEU-I	HGB-I, PLT-I, WBC-I

Примечания: HGB — степень выраженности анемии, PLT — тромбоцитопении, WBC — лейкопении, NEU — нейтропении, N — все показатели в пределах нормы; * — отмечены пациенты, которым выполнялось переливание эритроцитарной массы перед введением исследуемого препарата, в скобках указана степень выраженности анемии до переливания эритроцитарной массы

Notes: HGB — severity of anemia, PLT — thrombocytopenia, WBC — leukopenia, NEU — neutropenia, N — all indicators are within the normal range; * — marked are patients who underwent a packed red cell transfusion before the administration of the study drug, the severity of anemia before the red cell transfusion is indicated in parentheses

Функция почек оценивалась путем проведения динамической скинтиграфии почек до лечения и через пять недель после. Обследовано семь пациентов. Влияние терапии препаратом ²²⁵Ac-ПСМА на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) отражено на рис. 1. У двух (29 %) об-

следованных из группы II и III зафиксировано снижение СКФ на 7 % (с 59 до 55 мл/мин) и 32 % (со 138 до 94 мл/мин), соответственно. У остальных пациентов после терапии СКФ увеличилась, увеличение составило от 3 % до 70 %, медиана 25 %. Следует отметить, что у всех пациен-

тов с улучшением функции почек после терапии на этапе скрининга были выявлены признаки обструктивных явлений мочевыводящих путей, при контрольном обследовании выраженность этих явлений уменьшилась. У одного из пациентов с ухудшением функции почек установлены нефростомы с двух сторон, у второго пациента не было никаких нарушений уродинамики на этапе скрининга. Таким образом, нефротоксичность препарата может нивелироваться уменьшением обструкции мочевыводящих путей, связанной с положительной динамикой на фоне проводимого лечения. Скорость клубочковой фильтрации почек у пациентов до лечения и через 5 недель после лечения представлена на рис. 1.

Обсуждение результатов

Препарат ^{225}Ac -ПСМА является безопасным во всем диапазоне исследованных активностей. Нежелательные явления третьей степени зарегистрированы у двух пациентов (лейкопения, слабость), имели кратковременный характер и разрешились самостоятельно без дополнительного лечения. Дозозависимым эффектом является только ксеростомия I степени, которая регистрируется при скинтиграфии слюнных желез у всех пациентов, получивших 9 МБк и более. Случаев тяжелой ксеростомии выявлено не было.

Гематологические нежелательные явления могут развиваться у всех пациентов, независимо от введенной активности. Очевидно, что большое значение при прогнозировании гематологических явлений имеет исходное состояние пациентов, предшествующая терапия и

степень поражения костного мозга. Тромбоцитопения развивалась у исследованной группы пациентов реже, чем это ожидалось, но временное снижение количества тромбоцитов относительно скрининга зафиксировано у всех пациентов, и к пятой неделе этот показатель, несмотря на тенденцию к восстановлению, у всех пациентов оставался ниже исходного. Таким образом, нельзя исключить негативное влияние ^{225}Ac -ПСМА на тромбоцитарный гемопоэтический росток. А срок 5 недель является недостаточным для полного восстановления кроветворения.

Проявлений нефротоксичности после однократного введения ^{225}Ac -ПСМА в указанном диапазоне терапевтической активности выявлено не было. Возможно, негативное влияние препарата на функцию почек компенсируется положительным влиянием терапии на уродинамику, возникающем в результате снижения обструктивных явлений, вызванных опухолью и ее метастазами, что отражает положительную динамику на фоне лечения.

Выводы

Однократное введение ^{225}Ac -ПСМА в диапазоне фиксированных активностей 6–12 МБк является безопасным для пациентов и сопряжено лишь с временными, не требующими дополнительной терапии нежелательными явлениями. Дозолимитирующей токсичностью является ксеростомия. Для планирования повторных курсов лечения, однако, следует учитывать накопленное лучевое воздействие, не следует вводить максимальные активности многократно.

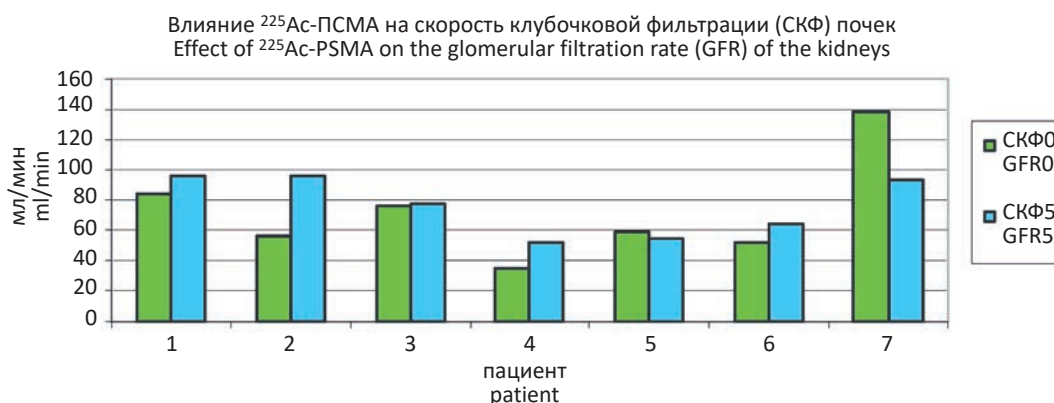


Рис. 1. Скорость клубочковой фильтрации, измеренная методом динамической скинтиграфии почек, у пациентов до лечения (СКФ0) и через 5 недель после терапии (СКФ5).

Пациенты 1 и 2 получили по 6 МБк; 3, 4 и 5 по 9 МБк; 6 и 7 по 12 МБк ^{225}Ac -ПСМА

Fig. 1. Glomerular filtration rate measured by dynamic renal scintigraphy in patients before treatment (GFR0) and 5 weeks after treatment (GFR5). Patients 1 and 2 received 6 MBq each; 3, 4 and 5 for 9 MBq; 6 and 7 each 12 MBq ^{225}Ac -PSMA

Список литературы / References

1. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1998 Sep 15;58(18):4055-60. PMID: 9751609.
2. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{177}Lu -Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016 Aug;57(8):1170-6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171397>. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26985056.
3. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with (^{177}Lu) Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol.* 2016 Aug;196(2):382-91. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2969>. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26964917.
4. Sartor O, De Bono J, Chi KN, et al. 2021. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.
5. Крылов ВВ, Легкодимова НС, Кочетова ТЮ и др. Радиолигандная терапия ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Фармакокинетика, безопасность, противоопухолевая эффективность. Лучевая диагностика и терапия. 2022;13(4):75-85.
Krylov VV, Legkodimova NS, Kochetova TYu, et al. Radioligand therapy with ^{177}Lu -DOTA-PSMA in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Pharmacokinetics, safety, antitumour efficacy. Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022;13(4):75-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85>.
6. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2016 Dec;57(12):1941-1944. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178673>. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27390158.
7. Петрова АЕ, Чипига ЛА, Водоватов АВ, и др. Оценка поглощенных доз в органах пациентов от высвобожденного радионуклида-метки при проведении радионуклидной терапии с ^{225}Ac . Радиационная гигиена. 2022;15(1):120-31.
Petrova AE, Chipiga LA, Vodovатов AV, et al. Estimation of absorbed doses in patients' organs from the released radionuclide-label during radionuclide therapy with ^{225}Ac . *Radiation Hygiene.* 2022;15(1):120-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-1-120-131>.
8. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017 Oct;58(10):1624-31. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191395>. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28408529.
9. Ling SW, de Blois E, Hooijman E, et al. Advances in ^{177}Lu -PSMA and ^{225}Ac -PSMA Radionuclide Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Pharmaceutics.* 2022 Oct 11;14(10):2166. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102166>. PMID: 36297601; PMCID: PMC9607057.
10. Майстренко ДН, Станжевский АА, Важенина ДА, и др. Радиолигандная терапия препаратами на основе радионуклида ^{225}Ac : Опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова. Лучевая диагностика и терапия. 2022;13(4):86-94.
Maystrenko DN, Stanzhevskii AA, Vazhenina DA, et al. Radioligand therapy with drugs based on radionuclide ^{225}Ac : experience of A.M. Granov Russian scientific center of radiology and surgical technologies. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022;13(4):86-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94>.

Участие авторов

Т.Ю. Кочетова: разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи; сбор и статистическая обработка данных; написание текста рукописи.
В.В. Крылов: разработка дизайна исследования; написание текста рукописи.
М.А. Сигов: получение данных для анализа.
В.О. Рипп: получение данных для анализа.
А.Ю. Шуринов: получение данных для анализа.
К.Г. Васильев: получение данных для анализа.
Н.С. Легкодимова: получение данных для анализа.
С.А. Иванов: разработка дизайна исследования, участвовал в подготовке текста статьи, внесении принципиальных изменений, участвовал в окончательном утверждении версии статьи, обеспечил финансирование исследования.
А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования, участвовал в подготовке текста статьи, внесении принципиальных изменений, участвовал в окончательном утверждении версии статьи.

Authors' participation

T.Y. Kochetova: development of research design; review of publications on the topic of the article; collection and statistical processing of data; writing the text of the manuscript.
V.V. Krylov: development of research design; writing the text of the manuscript.
M.A. Sigov: obtaining data for analysis.
V.O. Ripp: obtaining data for analysis.
A.Y. Shurinov: obtaining data for analysis.
K.G. Vasiliev: obtaining data for analysis.
N.S. Legkodimova: obtaining data for analysis.
S.A. Ivanov: development of the design of the study, participated in the preparation of the text of the article, making fundamental changes, participated in the final approval of the version of the article, provided funding for the study.
A.D. Kaprin: development of the design of the study, participated in the preparation of the text of the article, making fundamental changes, participated in the final approval of the version of the article.

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

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

Для корреспонденции*: Кочетова Татьяна Юрьевна — научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/000-0002-7809-1059>; SPIN код 7542-9537; e-mail: tat_mail@inbox.ru, +79190345838

Крылов Валерий Васильевич — д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>; SPIN код 2555-1790; e-mail: krylov.mrrc@mail.ru

Сигов Михаил Александрович — заведующий отделением радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-0985-1234>; SPIN код 4360-3630; e-mail: argonmk@yandex.ru

Рипп Владислав Олегович — врач-радиолог отделения лучевой диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-8970-4212>; e-mail: rippnba@gmail.com

Шуринов Андрей Юрьевич — научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; SPIN код 7212-4642; <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>; e-mail: shurinov@mail.ru

Васильев Кирилл Георгиевич — врач-радиолог, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-5389-9265>; SPIN код 9229-2576; e-mail: 0607kirill@mail.ru

Легкодимова Надежда Сергеевна — клинический ординатор отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; SPIN код 5420-1448. <https://orcid.org/0000-0002-2803-7003>; e-mail: legkodimova.nadezhda@yandex.ru

Иванов Сергей Анатольевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко Медицинского института РУДН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>; SPIN код 4264-5167; e-mail: oncurolog@gmail.com

Каприн Андрей Дмитриевич — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; директор МНИОИ им. П.А. Герцена, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко Медицинского института РУДН, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; SPIN код 1759-8101; e-mail: kaprin@mail.ru.

Information about the authors:

Contact*: Tatiana Yu. Kochetova — <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>, e-mail: tat_mail@inbox.ru

Valeriy V. Krylov — <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Mihail A. Sigov — <https://orcid.org/0000-0003-4466-6616>

Vladislav O. Ripp — <https://orcid.org/0000-0001-8970-4212>

Andrey Yu. Shurinov — <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

Kirill G. Vasiliev — <https://orcid.org/0000-0001-5389-9265>

Nadejda S. Legkodimova — <https://orcid.org/0000-0002-2803-7003>

Sergey A. Ivanov — <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin — <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>