

УДК 53.047

ПСМА-СПЕЦИФИЧНЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2022 г. В. К. Тищенко^{a, *}, В. М. Петриев^{a, b}, О. П. Власова^c,
В. В. Крылов^a, П. В. Шегай^c, С. А. Иванов^{a, d}, А. Д. Каприн^{c, d}

^aМедицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ, Обнинск, Калужская область, 249031 Россия

^bНациональный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, 115409 Россия

^cНациональный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ, Обнинск, Калужская область, 249036 Россия

^dРоссийский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия

*E-mail: vikshir82@mail.ru

Поступила в редакцию 31.05.2022 г.

После доработки 31.05.2022 г.

Принята к публикации 06.06.2022 г.

Молекулярные изменения при раке предстательной железы приводят к повышенной экспрессии простат-специфического мембранного антигена (ПСМА), который является подходящей мишенью для визуализации и терапии с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). В представленном обзоре обобщены данные о наиболее эффективных клинически значимых ПСМА-специфичных РФЛП для диагностики и терапии рака предстательной железы. Обсуждены преимущества и недостатки лигандов на основе моноклональных антител и их фрагментов, а также низкомолекулярных ингибиторов ПСМА.

Ключевые слова: простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), рак предстательной железы, моноклональные антитела, низкомолекулярные ингибиторы ПСМА

DOI: 10.56304/S2079562922030526

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности злокачественным новообразованием и пятой по значимости причиной смерти от рака среди мужчин [1]. По прогнозам Глобальной онкологической обсерватории (GCO) в течение ближайших 20 лет число мужчин с РПЖ увеличится на 64% и составит 2.3 млн. в год [1].

При обнаружении РПЖ на ранней стадии, пациенты, как правило, имеют благоприятный прогноз. Однако течение РПЖ может варьировать от вялотекущего до высокоагрессивного, обладающего резистентностью к гормональному лечению и сопровождающегося развитием метастазов (метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ)), что существенно снижает вероятность благоприятного исхода заболевания [2]. Таким образом, идентификация потенциальных молекулярных мишеней при распространенном РПЖ имеет решающее значение для диагностики и последующего лечения РПЖ, учитывая широкий спектр терапевтических возможностей, которые могут различаться в зависимости от стадии заболевания.

На сегодняшний день ключевой мишенью для идентификации РПЖ является простат-специфический мембранный антиген (ПСМА). ПСМА представляет собой трансмембранный гликопротеин, сверхэкспрессируемый злокачественными клетками предстательной железы. Более того, повышенная экспрессия ПСМА отмечена в эндотелиальных клетках многих солидных опухолей различных локализаций: молочной железы, легких, головного мозга, щитовидной железы и др. [3]. В норме экспрессия ПСМА ограничивается проксимальными отделами почечных канальцев, слюнными и слезными железами, тонким кишечником и глиальными клетками [4]. Тем не менее, учитывая значительно более высокую (в 100–1000 раз) экспрессию ПСМА почти всеми гистологическими типами РПЖ по сравнению с нормальной тканью предстательной железы и другими органами, ПСМА представляет собой идеальную мишень для визуализации и терапии РПЖ с помощью радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). Такая адресная доставка может осуществляться с помощью синтетических низкомолекулярных ингибиторов, монокло-

нальных антител и их фрагментов, нацеленных на ПСМА.

Целью данного обзора является обобщение имеющихся на сегодняшний день данных о наиболее перспективных ПСМА-специфичных РФЛП, предназначенных для визуализации и терапии РПЖ.

Моноклональные антитела и их фрагменты для диагностики и терапии РПЖ

Моноклональные антитела (мАТ), или иммуноглобулины типа G, нацеленные на ПСМА, широко используются для визуализации или терапии РПЖ. Возможность их использования для адресной доставки радионуклидов непосредственно к клеткам опухоли обусловлена высокоспецифичным бивалентным взаимодействием мАТ с ПСМА.

Первым РФЛП на основе полноразмерных мАТ к ПСМА стал ^{111}In -капромаб пендетид (^{111}In -7E11), представляющий собой мышинные антитела, конъюгированные с хелатором ДТРА и меченные ^{111}In . Его фармацевтическая форма под коммерческим названием ProstaScint® в 1996 году была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для иммуносцинтиграфии морфологически подтвержденного РПЖ с высоким риском развития метастазов в лимфатических узлах, а также выявления рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии у пациентов с повышенным уровнем ПСА [5].

Существенным недостатком ProstaScint® является то, что он связывается с внутриклеточным эпителием ПСМА, доступным только в некротических или апоптотических клетках с поврежденной клеточной мембраной, из-за чего ОФЭКТ или гамма-сцинтиграфия РПЖ имеют низкую чувствительность и специфичность. Так, в проспективном клиническом исследовании чувствительность и специфичность обнаружения лимфатических узлов с ProstaScint® у пациентов с РПЖ составила 62 и 72% соответственно [5]. Другим недостатком данного РФЛП является его иммуногенность, т.е. образование в ответ на его введение нейтрализующих антител, что может привести к серьезным системным реакциям организма человека [2].

Дальнейшие разработки были направлены на синтез мАТ к внеклеточному домену ПСМА. Полученные антитела (J591, J533, J415, 3/A12, 3/E7, 3/F11, D2B, 5D3 и др.) обладали более высоким сродством к ПСМА и улучшенной фармакокинетикой по сравнению с ProstaScint® [2].

Развитие генной инженерии способствовало разработке и получению гуманизированных мАТ, в которых от антител мыши остаются только участки вариабельных доменов, непосредственно взаимодействующие с антигеном, а все остальные части молекулы замещаются на последовательность

иммуноглобулинов человека. РФЛП на основе гуманизированных мАТ показали хорошую переносимость и высокую эффективность в обнаружении первичной опухоли и ее метастазов, а также для терапии РПЖ. Так, в ходе клинических исследований использование ^{111}In -DOTA-huJ591 позволило обнаружить на 13.7% больше метастатических участков в костной ткани по сравнению с методами КТ и остеосцинтиграфии [6].

Для ПЭТ-визуализации РПЖ был предложен конъюгат ^{89}Zr -DFO-huJ591. В пилотном клиническом исследовании у пациентов с метастатическим РПЖ чувствительность обнаружения первичной опухоли достигала 100% [7]. В последующем проспективном исследовании I/II фазы с участием 50 пациентов с метастатическим кастрат-резистентным РПЖ точность обнаружения костных метастазов с ^{89}Zr -DFO-huJ591 составила 95.2%, что выше по сравнению с другими методами диагностики (ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ и КТ) [8]. При обнаружении метастазов в мягких тканях точность ПЭТ с ^{89}Zr -DFO-huJ591 не превышала 60% [8].

Использование мАТ, меченных терапевтическими радионуклидами, может быть весьма эффективным для селективной терапии РПЖ. Первые РФЛП для иммунотерапии рака содержали β -излучающие радионуклиды ^{90}Y и ^{177}Lu . ^{90}Y является высокоэнергетическим чистым β -излучателем ($T_{1/2} = 2.67$ сут, $E_{\beta\text{max}} = 2.3$ МэВ, величина пробега 12 мм), тогда как ^{177}Lu является смешанным β -/ γ -излучателем ($T_{1/2} = 6.67$ сут, $E_{\beta\text{max}} = 497$ кэВ, $E_{\gamma} = 208$ кэВ, величина пробега 1.7 мм).

В ходе проведенных клинических исследований I фазы было отмечено специфическое связывание ^{90}Y -DOTA-huJ591 и ^{177}Lu -DOTA-huJ591 с ПСМА, а также сообщалось о дозозависимой противоопухолевой активности обоих препаратов и снижении уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови [9, 10].

Впоследствии было проведено исследование II фазы с участием 47 пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ, оценивающее эффективность ^{177}Lu -DOTA-huJ591 после однократной инфузии в дозах 2.41 ГБк/м² и 2.59 ГБк/м² [10]. У большей части пациентов (59.6%) наблюдалось снижение уровня ПСА. В группе, получавшей ^{177}Lu -DOTA-huJ591 в дозе 2.59 ГБк/м², отмечено увеличение выживаемости до 21.8 месяцев против 11.9 месяцев. У всех испытуемых обнаруживалась обратимая гематологическая токсичность. Тромбоцитопения 4 степени наблюдалась у 46.8% пациентов [10].

После вышеупомянутых исследований I и II фаз были предприняты попытки оптимизировать терапевтический ответ и снизить токсичность терапии с ^{177}Lu -DOTA-huJ591 путем фракционирования до-

зы. Фракционное введение ^{177}Lu -DOTA-huJ591 позволило увеличить кумулятивную дозу до 3.33 ГБк/м^2 (2 дозы по 1.67 ГБк/м^2 через 2 недели). У 35.3% пациентов была отмечена обратимая нейтропения 4 степени, а у 58.8% пациентов — тромбоцитопения [11]. Однако дальнейшее гиперфракционирование дозы ^{177}Lu -DOTA-huJ591 (введение 0.925 ГБк/м^2 каждые 2 недели до появления токсичности выше 2 степени, суммарная активность — $2.78\text{--}5.55 \text{ ГБк/м}^2$) у пациентов с мКРРПЖ не выявило дополнительных преимуществ по сравнению с однократной дозой ^{177}Lu -DOTA-huJ591 или фракционированной терапией с двумя дозами ^{177}Lu -DOTA-huJ591 [12].

Особый интерес представляет альфа-терапия РПЖ с использованием МАТ к ПСМА. Альфа-излучатели обладают более высокой линейной передачей энергии ($5.8\text{--}8.4 \text{ МэВ}$) по сравнению с β -частицами, вызывая нерепарируемые двухцепочечные разрывы ДНК. Радиус проникновения α -частиц в ткани составляет всего $50\text{--}100 \text{ мкм}$, что приводит к избирательному уничтожению опухолевых клеток при сохранении окружающих тканей. Вдобавок, повреждающее действие α -излучателей не зависит от степени оксигенации опухоли [13]. Все это делает альфа-терапию высокоэффективным методом терапии опухолей, резистентным к другим способам лечения.

В I фазе клинического исследования ^{225}Ac -J591 вводился пациентам с прогрессирующим мКРРПЖ однократно [14]. Диапазон доз составлял от 13.3 до 93.3 кБк/кг . Предварительные результаты показали, что ^{225}Ac -J591 хорошо переносится даже при введении самой высокой дозы 93.3 кБк/кг . Из 22 пациентов у 41% наблюдалось снижение уровня ПСА более чем на 50%. Общая токсичность была низкой: лишь у 1 пациента были отмечены анемия и тромбоцитопения 4 степени [14].

Тем не менее, существует ряд недостатков РФЛП на основе МАТ. Так, относительно высокая молекулярная масса ($\sim 150 \text{ кДа}$) МАТ препятствует их гомогенному распределению в опухоли, из-за чего они накапливаются преимущественно по периферии, что приводит к неоптимальной терапевтической эффективности РФЛП. Другим недостатком является медленное выведение МАТ из крови и накопление в печени, что увеличивает дозовую нагрузку на организм пациента и способствует развитию гепатотоксичности. Меньшие по размеру фрагменты антител лишены этих недостатков и потому привлекают к себе все большее внимание. Фрагменты антител (одноцепочечные вариабельные фрагменты (scFv), мини-и диатела, нанотела), полученные методами генной инженерии и обладающие значительно более низкой молекулярной массой ($12\text{--}100 \text{ кДа}$), демонстрируют улучшенную фармакокинетику по сравнению с полноразмерными антителами [15].

Меньший размер фрагментов способствует их лучшему проникновению в ткани, а также более быстрому выведению из крови через почки, что делает их предпочтительнее для создания РФЛП, нацеленных на ПСМА. Были получены фрагменты различных антител к ПСМА (преимущественно J591), меченные радионуклидами $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{111}In , ^{123}I , ^{131}I [2]. Многие из них продемонстрировали высокоспецифичное связывание с ПСМА в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также возможность визуализации ПСМА-позитивных опухолей.

Единственным РФЛП, дошедшим до стадии клинических исследований, стал препарат на основе мини-антител, меченных ^{89}Zr (^{89}Zr -IAB2M). Была отмечена хорошая переносимость и безопасность их использования для визуализации распространенного РПЖ и других раков мочевыделительной системы [16]. Как и ожидалось, мини-антитело ^{89}Zr -IAB2M быстрее выводилось из крови, чем полноразмерное антитело ^{89}Zr -huJ591, что позволяет обнаруживать опухолевые поражения в течение $24\text{--}48 \text{ ч}$ после введения по сравнению с $6\text{--}8 \text{ д}$ для ^{89}Zr -huJ591. Поглощенная доза в печени составила 1.67 мГр/МБк для ^{89}Zr -IAB2M против 2.08 мГр/МБк для ^{89}Zr -huJ591 [16].

Низкомолекулярные ингибиторы ПСМА

Еще одним классом РФЛП, успешно применяемые в клинической практике для диагностики и терапии РПЖ, являются низкомолекулярные ингибиторы ПСМА. Они обладают преимуществом перед МАТ благодаря улучшенной проницаемости в солидные опухоли и более высокой степени специфического связывания с ПСМА, а также быстрее выводятся из крови и здоровых органов.

На сегодняшний день известно три класса ингибиторов ПСМА: (1) лиганды на основе фосфора, (2) тиолы и (3) лиганды на основе мочевины [2]. Наиболее изученными являются лиганды — производные мочевины, состоящие из трех компонентов: ПСМА-связывающего мотива, содержащего глутамат-мочевина-лизин (Glu-Urea-Lys), линкера и хелатора, несущего радиоактивную метку.

Впервые низкомолекулярные ингибиторы ПСМА на основе мотива Glu-urea-Lys (^{123}I -MIP-1072 ((S)-2-(3-((S)-1-карбокси-5-(4-иодобензил-амино)пентил)уреидо)пентандиовая кислота) и ^{123}I -MIP-1095 ((S)-2-(3-((S)-1-карбокси-5-(3-(4-иодофенил)уреидо)пентил)уреидо)пентандиовая кислота)), были применены в клинике в 2008 г. для визуализации РПЖ [17]. Оба препарата были способны визуализировать как первичную опухоль, так и метастазы в мягких тканях и костях. Этот успех способствовал разработке новых РФЛП на основе низкомолекулярных ингибиторов ПСМА для ОФЭКТ и ПЭТ-диагностики РПЖ.

Оптимальным радионуклидом для ОФЭКТ-визуализации РПЖ считается ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6.01$ ч, $E_\gamma = 140.5$ кэВ), получаемый с помощью генератора $^{99}\text{W}/^{99m}\text{Tc}$. Существует множество ингибиторов ПСМА, меченных ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MIP-1404, ^{99m}Tc -HYNIC-iPSMA, ^{99m}Tc -PSMA-T4 и др.), которые были оценены для визуализации РПЖ [18].

Первым РФЛП с ^{99m}Tc , прошедшим три фазы клинических исследований, стал ^{99m}Tc -MIP-1404 (^{99m}Tc -Trofolostat). Результаты показали, что ^{99m}Tc -MIP-1404 был способен визуализировать клинически значимый РПЖ со специфичностью в диапазоне 71–75% [19]. На сегодняшний день ^{99m}Tc -MIP-1404 доказал свою эффективность для визуализации и стадирования первичного РПЖ, биохимического рецидива, а также для оценки ответа на лечение.

Еще один препарат, ^{99m}Tc -PSMA I&S (Imaging and Surgery), продемонстрировал высокую эффективность интраоперационного обнаружения единичных и атипично локализованных метастазов в лимфатических узлах при проведении ПСМА-радионавигационной хирургии [20]. Этот РФЛП обладает замедленным клиренсом по сравнению с другими низкомолекулярными ингибиторами ПСМА за счет высокого связывания с белками плазмы крови (94%), но значительным уровнем накопления в опухоли и увеличением соотношения опухоль/фон в течение 21 ч после инъекции [21].

Для ПЭТ-визуализации РПЖ и метастазов были разработаны препараты с позитрон-излучающими радионуклидами ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин, $E_{\beta^+} = 1.92$ МэВ) и ^{18}F ($T_{1/2} = 110$ мин, $E_{\beta^+} = 0.65$ МэВ).

Среди имеющихся РФЛП с ^{68}Ga наибольший интерес представляет ^{68}Ga -PSMA-11 (также известный как ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC), состоящий из фармакофора Glu-Urea-Lys и хелатора HBED-CC (N,N'-бис[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил)бензил]этилендиамин-N,N'-диуксусная кислота). Препарат характеризовался высокоспецифичным поглощением ПСМА-экспрессирующими органами, быстрым клиренсом крови и низким накоплением в здоровых органах и тканях [21]. Кроме того, PSMA-11 легко пометить ^{68}Ga при комнатной температуре за несколько минут с высоким выходом и радиохимической чистотой [22].

Исследования показали, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA-11 обладает высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с альтернативными методами визуализации, используемыми для выявления РПЖ, и позволяет отслеживать и выявлять рецидивы и метастазы РПЖ с высокой контрастностью [23, 24]. Вероятность обнаружения опухолевых поражений увеличивается с повышением уровня ПСА, с зарегистрированной ча-

стотой обнаружения около 50% при уровне ПСА < 0.5 нг/мл и 80% — при уровне ПСА > 1.0 нг/мл [24]. Поэтому в 2020 году ^{68}Ga -PSMA-11 был одобрен FDA для диагностики РПЖ [25].

За последние несколько лет возрос интерес к разработке меченых ^{18}F низкомолекулярных ингибиторов ПСМА. Это объясняется следующими причинами: 1) улучшенное качество изображений за счет более низкой позитронной энергии ^{18}F по сравнению с ^{68}Ga ; 2) циклотронный способ производства ^{18}F дает возможность наработки большей активности; 3) более длительный период полураспада ^{18}F по сравнению с ^{68}Ga позволяет доставлять РФЛП с ^{18}F в ПЭТ-центры без циклотрона [26].

Одним из наиболее широко исследованных ^{18}F -содержащих РФЛП является ^{18}F -DCFPyL (2-(3-{1-карбокси-5-[(6-{ ^{18}F }-фторпиридин-3-карбонил)-амино]-пентил}-уреидо)-пентандиовая кислота). В ходе многочисленных проспективных клинических исследований был отмечен высокий профиль безопасности и высокая точность в определении очагов РПЖ по сравнению со стандартными методами визуализации, что привело к изменению схемы лечения более чем у 63% пациентов [27, 28]. В результате в 2021 г. ^{18}F -DCFPyL (Pylarify®) был одобрен FDA для пациентов с подозрением на метастазы, которые потенциально излечимы с помощью хирургического вмешательства или другой терапии, а также для пациентов с подозрением на рецидив заболевания на основании повышенного уровня ПСА в крови [26].

РФЛП ^{18}F -PSMA-1007, в отличие от ^{18}F -DCFPyL, выводится преимущественно через гепатобилиарную систему, благодаря чему с успехом может использоваться для выявления рецидива РПЖ или метастатических поражений в малом тазу. По сравнению с другими рентгенологическими и сцинтиграфическими методами визуализации ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA-1007 обладала более высокой чувствительностью, тогда как по сравнению с другими радиоиндикаторами ПЭТ/КТ, нацеленными на ПСМА, ^{18}F -PSMA-1007 демонстрировал аналогичную диагностическую точность для начальной стадии РПЖ. Была отмечена высокая чувствительность ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ с ^{18}F -PSMA-1007 у пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ, причем этот показатель сильно зависел от значений ПСА, составляя 66.7, 85.7 и 100% при уровнях ПСА 0.1–0.5 нг/мл, 0.5–1.0 нг/мл и более 1.0 нг/мл соответственно [29]. Кроме того, при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA-1007 было выявлено примерно в 5 раз больше очагов доброкачественного происхождения, чем с ^{68}Ga -PSMA-11 [30].

Низкомолекулярные ингибиторы ПСМА также широко используются для радиолигандной терапии РПЖ. Первым РФЛП, примененным для

этой цели в клинике, стал ^{131}I -MIP-1095. После проведения 1 цикла терапии с ^{131}I -MIP-1095 (средняя активность 4.8 ГБк; диапазон 2–7.2 ГБк) уровень ПСА снизился не менее чем на 50% у 60.7% пациентов [31]. Поглощенные дозы в опухолевых очагах достигали 100–300 Гр. Кроме того, было отмечено длительное (до 10 д) удержание препарата в опухоли. У 25% пациентов наблюдалась транзиторная ксеростомия. ^{131}I -MIP-1095 также продемонстрировал более легкую гематологическую токсичность по сравнению с радиоактивно мечеными антителами [31].

Значительный прогресс в области радиолигандной терапии РПЖ произошел после разработки в Германии низкомолекулярных ингибиторов ПСМА, меченных ^{177}Lu (^{177}Lu -PSMA-617 и ^{177}Lu -PSMA I&T). Оба препарата продемонстрировали высокое сродство к ПСМА и превосходные фармакокинетические свойства [2].

Проведение радиолигандной терапии заключается во введении 7.4 ГБк РФЛП с ^{177}Lu за цикл (всего 4–6 циклов с интервалом 6–8 недель). Наибольший опыт был получен с ^{177}Lu -PSMA-617 у пациентов с мКРРПЖ [2]. Тем не менее, опубликованные результаты клинических исследований весьма неоднородны из-за существенных различий включаемых в исследования пациентов и различных схем лечения как с точки зрения величины вводимых доз (от 1.1 до 14.8 ГБк для ^{177}Lu -PSMA-617 и от 2 до 9.7 ГБк для ^{177}Lu -PSMA I&T), так и их количества, что затрудняет оценку эффективности проводимой терапии. Было показано, что примерно у 60% пациентов отмечалось снижение уровня ПСА более чем на 50%. Были выявлены заметные различия в медиане выживаемости без прогрессирования (от 6.3 до 12 мес) и медиане общей выживаемости (от 12.7 до 60 нед). Нефро- или гепатотоксичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность включала транзиторное снижение гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов [2].

Несмотря на обнадеживающие результаты лечения пациентов с мКРРПЖ низкомолекулярными ингибиторами ПСМА, меченными ^{177}Lu , было обнаружено, что часть пациентов (от 20 до 36%) не отвечали на проводимую терапию [2]. Поэтому были разработаны РФЛП с α -излучающими радионуклидами. Первым из них стал низкомолекулярный лиганд PSMA-617, меченный ^{225}Ac . На сегодняшний день противоопухолевая активность ^{225}Ac -PSMA-617 была продемонстрирована в 6 клинических исследованиях, включающих 210 пациентов с мКРРПЖ [32]. Было показано, что терапия ^{225}Ac -ПСМА-617 является эффективным и безопасным вариантом лечения пациентов с мКРРПЖ, а также представляет ценную альтернативу лечению для пациентов, у которых предва-

рительная терапия с ^{177}Lu -PSMA-617 оказалась неэффективной. Эти результаты также показали, что среди всех пролеченных пациентов у 87% из них наблюдалось снижение уровня ПСА, тогда как у 66.1% пациентов снижение уровня ПСА составило более 50%. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 12.5 месяцев и 9.1 месяцев соответственно. Наиболее распространенным побочным эффектом терапии с ^{225}Ac -PSMA-617 являлась ксеростомия, встречающаяся у 77.1% пациентов, однако у большинства ксеростомия была преходящей. Гемато- и нефротоксичность была низкой [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование РФЛП, специфичных к ПСМА, приобретает все большее клиническое значение для диагностики и терапии рака предстательной железы. На сегодняшний день уже доказана высокая чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с мечеными радиолигандами для диагностики как первичной опухоли и ее метастазов, так и ее биохимического рецидива.

Помимо диагностики, растет интерес к разработке радиолигандов, тропных к ПСМА, для радиолигандной терапии РПЖ. РФЛП, меченные α - или β -излучающими радионуклидами, позволяют локально доставлять высокие дозы радиоактивности непосредственно к опухолевым клеткам. Этот метод уже продемонстрировал высокую эффективность и низкую токсичность, а также более высокую общую выживаемость по сравнению со стандартной терапией у пациентов с мКРРПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>.
2. Czerwińska M., Bilewicz A., Kruszewski M., et al. // *Molecules*. 2020. V. 25 (7). P. 1743.
3. de Galiza Barbosa F., Queiroz M.A., Nunes R.F., et al. // *Cancer Imaging*. 2020. V. 20. P. 23.
4. Rodriguez-Fraile M., Alonso P.T., Rosales J.J., et al. // *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol. (Engl. Ed.)*. 2022. V. 41 (2). P. 126.
5. Manyak M.J. // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2008. V. 8 (2). P. 175.
6. Pandit-Taskar N., O'Donoghue J.A., Morris M.J., et al. // *J. Nucl. Med.* 2008. V. 49 (7). P. 1066.
7. Pandit-Taskar N., O'Donoghue J.A., Beylgeril V., et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. V. 41 (11). P. 2093.
8. Pandit-Taskar N., O'Donoghue J.A., Durack J.C., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2015. V. 21 (23). P. 5277.
9. Milowsky M.I., Nanus D.M., Kostakoglu L., et al. // *J. Clin. Oncol.* 2004. V. 22. P. 2522.
10. Vallabhajosula S., Nikolopoulou A., Jhanwar Y.S., et al. // *Curr. Radiopharm.* 2016. V. 9 (1). P. 44.

11. Tagawa S.T., Vallabhajosula S., Christos P.J., et al. // *Cancer*. 2019. V. 125 (5). P. 2561.
12. Niaz M.J., Batra J.S., Walsh R.D., et al. // *Oncologist*. 2020. V. 25 (6). P. 477.
13. Nelson B.J.B., Andersson J.D., Wuest F. // *Pharmaceutics*. 2021. V. 13 (1). P. 49.
14. Tagawa S.T., Osborne J., Niaz M.J., et al. // *J. Clin. Oncol.* 2020. V. 38. P. 114.
15. Rondon A., Rouanet J., Degoul F. // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 13 (21). P. 5570.
16. Pandit-Taskar N., O'Donoghue J.A., Ruan S., et al. // *J. Nucl. Med.* 2016. V. 57 (12). P. 1858.
17. Maresca K.P., Hillier S.M., Femia F.J., et al. // *J. Med. Chem.* 2009. V. 52 (2). P. 347.
18. Duatti A. // *Nucl. Med. Biol.* 2021. V. 92. P. 202.
19. Wester H.J., Schottelius M. // *Semin. Nucl. Med.* 2019. V. 49. P. 302.
20. Robu S., Schottelius M., Eiber M., et al. // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58 (2). P. 235.
21. Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U., et al. // *Bioconjug. Chem.* 2012. V. 23 (4). P. 688.
22. Kiess A.P., Banerjee S.R., Mease R.C., et al. // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. V. 59 (3). P. 241.
23. Fendler W.P., Calais J., Eiber M., et al. // *JAMA Oncol.* 2019. V. 5 (6). P. 856.
24. Afshar-Oromieh A., Holland-Letz T., Giesel F.L., et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017. V. 44. P. 1258.
25. Liu A., Han J., Nakano A., et al. // *Chirality*. 2022. V. 34 (1). P. 86.
26. Piron S., Verhoeven J., Vanhove C., et al. // *Nucl. Med. Biol.* 2022. V. 106–107. P. 29.
27. Morris M.J., Rowe S.P., Gorin M.A., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2021. V. 27 (13). P. 3674.
28. Pienta K.J., Gorin M.A., Rowe S.P., et al. // *J. Urol.* 2021. V. 206. P. 52.
29. Watabe T., Uemura M., Soeda F., et al. // *Ann. Nucl. Med.* 2021. V. 35. P. 523.
30. Rauscher I., Krönke M., König M., et al. // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61 (1). P. 51.
31. Zechmann C.M., Afshar-Oromieh A., Armor T., et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. V. 41. P. 1280.
32. Ma J., Li L., Liao T., et al. // *Front. Oncol.* 2022. V. 12. P. 796657.

PSMA-Specific Radiopharmaceuticals for Imaging and Therapy of Prostate Cancer

V. K. Tishchenko^{1, *}, V. M. Petriev^{1, 2}, O. P. Vlasova³,
V. V. Krylov¹, P. V. Shegai³, S. A. Ivanov^{1, 4}, and A. D. Kaprin^{3, 4}

¹Tsyb Medical Radiological Research Centre, Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga oblast, 249031 Russia

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga oblast, 249036 Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, 117198 Russia

*e-mail: vikshir82@mail.ru

Received May 31, 2022; revised May 31, 2022; accepted June 6, 2022

Abstract—Molecular changes associated with prostate cancer result in increased expression of prostate specific membrane antigen (PSMA), which is a favorable target for imaging and therapy with radiopharmaceuticals. In this review the data on the most effective and clinically relevant PSMA-specific radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy of prostate cancer were summarized. The advantages and drawbacks of ligands based on monoclonal antibodies and their fragments, as well as low molecular weight PSMA inhibitors were discussed.

Keywords: prostate specific membrane antigen (PSMA), prostate cancer, monoclonal antibodies, low molecular weight PSMA inhibitors