

ОБЗОРЫ

УДК 615.849.12+616.65-006

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-6-25

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ

И.А. Барышников, П.В. Сычев, Е.В. Маякова, Ю.А. Кайдаш,
Е.Л. Шайдиярова, А.В. Белостоцкий

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии»
Федерального медико-биологического агентства, г. Димитровград, Россия

Комбинированное применение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и таргетной радионуклидной терапии (тРНТ) рассматривается как перспективная стратегия преодоления резистентности и повышения эффективности лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ).

Цель. Анализ и синтез современных доклинических и клинических данных, обосновывающих потенциальный синергизм комбинации ДЛТ (включая фотонную и протонную терапию) и PSMA-направленной тРНТ.

Материалы и методы. Данный обзор выполнен в соответствии с ключевыми принципами руководства PRISMA для обеспечения прозрачности и воспроизводимости процесса поиска и отбора литературы. Поиск релевантных публикаций проводился в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и eLibrary.ru и охватывал период с января 2000 г. по май 2024 г.

Результаты. На основе проведенного поиска в базах данных (PRISMA-подход) проанализированы радиобиологические механизмы взаимодействия, включая модуляцию экспрессии PSMA под воздействием облучения, принцип пространственного сотрудничества и вопросы суммарной дозиметрии. Подробно рассмотрен положительный опыт применения комбинированных режимов при других нозологиях (гепатоцеллюлярная карцинома, лимфомы, нейроэндокринные опухоли), который служит концептуальной основой для разработки протоколов при РПЖ.

Выводы. Несмотря на ограниченность прямых клинических исследований при РПЖ накопленные доклинические и косвенные клинические данные убедительно свидетельствуют о необходимости и обоснованности проведения контролируемых пилотных исследований I/II фазы для оценки безопасности, определения оптимальных режимов и дозиметрических моделей, а также выявления предикторов ответа на комбинированную терапию.

Ключевые слова: таргетная радионуклидная терапия, рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак простаты, $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-617}$, дистанционная лучевая терапия, комбинированное лечение, радиобиология, дозиметрия.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в онкоурологии, занимая ведущие позиции в структуре заболе-

ваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них у мужчин во всем мире [1]. Особую сложность представляет лечение метастатического кастрационно-рези-

стентного РПЖ (МКРРПЖ), характеризующегося прогрессированием на фоне кастрационного уровня тестостерона и ограниченным арсеналом эффективных терапевтических опций [2]. Внедрение таргетной радионуклидной терапии (тРНТ), направленной на простат-специфический мембранный антиген (PSMA), стало настоящим прорывом последнего десятилетия. Крупные рандомизированные исследования, такие как VISION и TheraP, доказали приемлемый профиль безопасности препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-617}$, а также значимое улучшение выживаемости при его применении по сравнению со стандартной терапией у пациентов с прогрессирующим МКРРПЖ [3, 4]. PSMA представляет собой трансмембранный гликопротеин, значительно сверхэкспрессированный в аденокарциноме предстательной железы, особенно при кастрационно-резистентных и метастатических формах, что делает его идеальной мишенью для терапистики [5, 6].

Однако несмотря на впечатляющие результаты у значительной части пациентов развивается первичная или вторичная резистентность к тРНТ [7]. В этой связи актуальным направлением современных исследований является поиск стратегий сенсibilизации опухоли и преодоления резистентности, в частности за счет комбинации тРНТ с другими методами лечения. Одной из наиболее патогенетически обоснованных и технически осуществимых стратегий представляется комбинация тРНТ с методами дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [8]. Теоретическое обоснование такого подхода многогранно и включает:

1) принцип пространственного взаимодействия, при котором ДЛТ обеспечивает локальный контроль над доминирующими, в т.ч. симптоматическими, метастатическими очагами, а тРНТ воздействует на диссеминированные микрометастазы [9, 10];

2) возможность радиационно-индуцированной модуляции экспрессии PSMA, потенциально увеличивающей захват лекарственного радиофармпрепарата (РФЛП) в облученной ткани [11];

3) синергия на уровне повреждения ДНК и преодоления резистентности благодаря потенцирующим механизмам действия различных видов ионизирующего излучения [12].

Несмотря на рациональные предпосылки область комбинированного применения ДЛТ и PSMA-тРНТ при РПЖ остается слабо изученной. Отсутствуют стандартизированные протоколы, учитывающие суммарную лучевую нагрузку, оптимальную последовательность и интервалы между видами лечения, а также критерии отбора пациентов [13, 14].

Цель исследования. Критический анализ и синтез современных доклинических и клинических научных данных о комбинации ДЛТ и тРНТ при МКРРПЖ, оценка радиобиологических и дозиметрических основ, а также формулировка перспективных направлений дальнейших исследований.

Материалы и методы. Данный обзор был выполнен в соответствии с ключевыми принципами руководства PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для обеспечения прозрачности и воспроизводимости процесса поиска и отбора литературы [15]. Поиск релевантных публикаций проводился в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и eLibrary.ru и охватывал период с января 2000 г. по май 2024 г. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации на русском и английском языках: «рак предстательной железы», «метастатический кастрационно-резистентный рак простаты», «таргетная радионуклидная терапия», «радиолигандная терапия», «PSMA», « $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ », «дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)», «внешнее облучение», «протонная терапия», «стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT)», «комбинированная терапия», «синергизм», «радиобиология», «дозиметрия», «prostate cancer», «metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)», «targeted radionuclide therapy», «radioligand therapy», «PSMA», « $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ », «external beam radiation therapy (EBRT)», «proton therapy», «stereotactic body radiotherapy (SBRT)», «combination therapy», «synergism», «radiobiology», «dosimetry».

Критерии включения: оригинальные экспериментальные (*in vitro*, *in vivo*) и клинические исследования (все фазы, серии случаев), систематические обзоры и метаанализы, посвященные комбинированному применению ДЛТ и

тРНТ (в первую очередь PSMA-направленной) при РПЖ; фундаментальные работы по радиобиологии комбинированного облучения; исследования по дозиметрии и планированию комбинированного лечения; значимые публикации, описывающие опыт комбинаций ДЛТ и радионуклидной терапии при других солидных опухолях (например, при нейроэндокринных опухолях, лимфомах, гепатоцеллюлярной карциноме), релевантные для переноса концепций на РПЖ.

Критерии исключения: публикации, не имеющие прямого отношения к теме обзора; тезисы конференций без последующей полнотекстовой публикации; статьи на языках, отличных от русского и английского; дублирующие публикации.

Первоначальный поиск по комбинациям ключевых слов выявил 487 записей. После удаления 75 дубликатов осталось 412 записей

для скрининга по заголовкам и аннотациям. На этом этапе было исключено 274 записи, не соответствующие критериям включения. Далее были оценены полные тексты оставшихся 138 статей. В результате 60 публикаций были исключены по причине нерелевантности содержания, недостаточного методологического качества или недоступности полного текста. Таким образом, для качественного синтеза было отобрано 78 публикаций. Дополнительный поиск по спискам литературы данных статей не выявил новых значимых источников, не обнаруженных при первичном поиске. Публикации были систематизированы по тематическим блокам: радиобиологические основы, доклинические исследования, клинический опыт при других нозологиях, данные по РПЖ, дозиметрия и безопасность. Весь процесс отбора отражен на рис. 1.

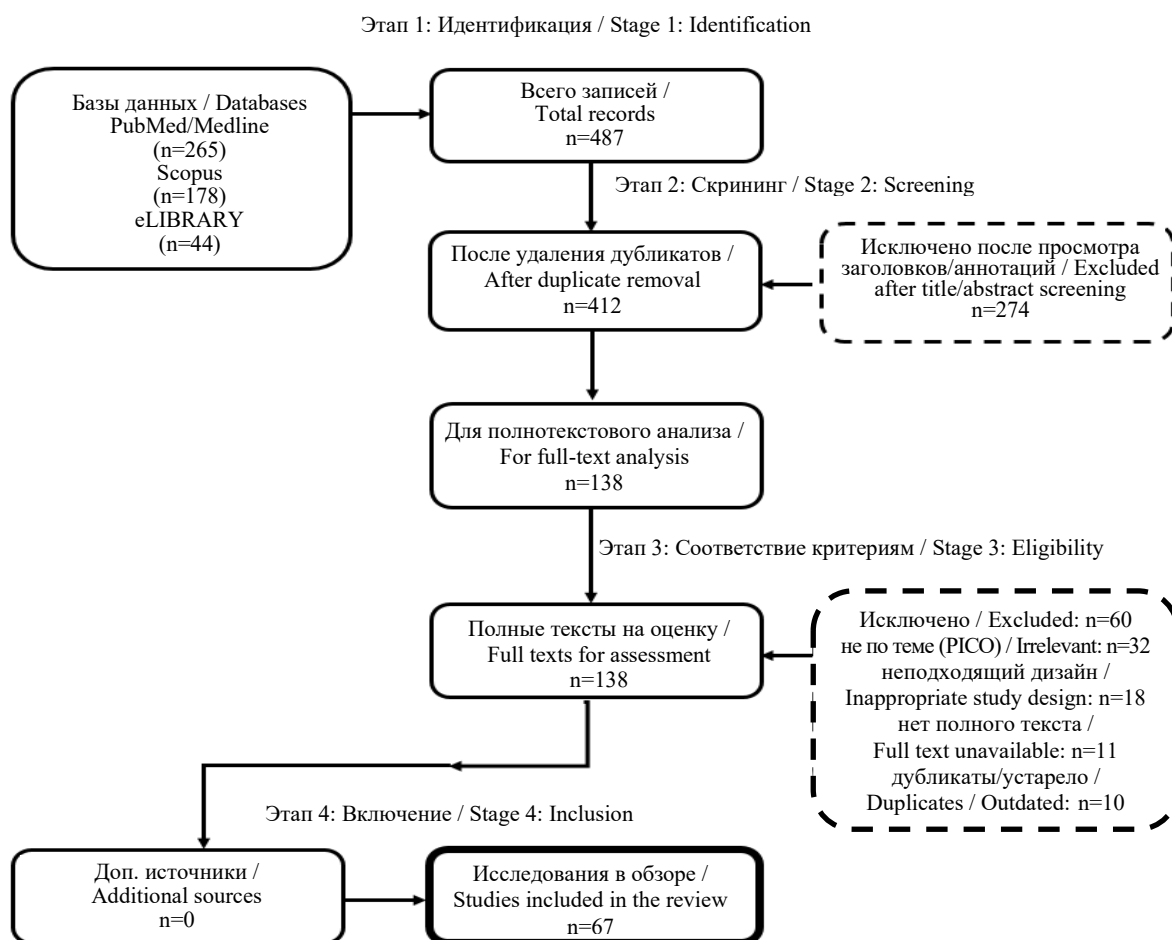


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований (PRISMA 2020)

Fig. 1. Study selection flow chart (PRISMA 2020)

Результаты и обсуждение. Радиобиологические основы и гипотетические механизмы синергизма ДЛТ и тРНТ. Лечебный эффект как ДЛТ, так и тРНТ в конечном итоге опосредован индукцией ионизирующим излучением сложных ведущих к гибели клетки повреждений ДНК [16]. Однако фундаментальные различия в физических и временных параметрах облучения создают уникальный потенциал для комплементарного и синергического взаимодействия [8, 17].

1. Пространственное взаимодействие. Эта классическая концепция, первоначально описанная для комбинации ДЛТ и химиотерапии, в полной мере применима и к комбинации с тРНТ [9]. ДЛТ, особенно в режимах гипофракционирования или стереотаксической техники (SBRT), позволяет подвести аблятивную дозу к ограниченному числу макроскопических, часто симптоматических или резистентных, метастатических очагов («олигопрогрессирование»), обеспечивая быстрый локальный контроль, уменьшение объема опухоли («дебалкинг») и потенциальное устранение клонов, устойчивых к системной терапии [18, 19]. В то же время тРНТ действует как системная терапия, воздействуя на диссеминированные, в т.ч. субклинические и не визуализируемые стандартными методами, метастазы по всему телу, а также на остаточные опухолевые клетки в микроокружении облученного очага [10, 20]. Таким образом, два метода перекрывают различные «ниши» в гетерогенном опухолевом пуле, что теоретически должно повышать эффективность контроля над болезнью в целом.

2. Модуляция экспрессии мишени (PSMA). Одним из наиболее интригующих аспектов является потенциальная способность ионизирующего излучения модулировать экспрессию PSMA на опухолевых клетках. Доклинические исследования *in vitro* демонстрируют, что облучение может влиять на уровень экспрессии PSMA. В работе, проведенной на клеточной линии LNCaP, через 4 ч после облучения дозой 2–8 Гр наблюдалось повышение уровня экспрессии PSMA примерно на 18 % и значительное увеличение уровня мРНК (до 2,6 раза) по сравнению с контролем с последующим снижением к 24 ч [11]. Это

временное «окно» повышенной экспрессии создает теоретическую возможность для синергизма: предварительное облучение очага ДЛТ может повысить плотность мишени и, следовательно, захват и поглощенную дозу от последующего введения $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-617}$. Однако этот феномен требует дальнейшей валидации на различных моделях и изучения его клинической значимости, так как динамика экспрессии может быть нелинейной и зависеть от дозы, линии клеток и времени оценки [21].

3. Воздействие на микросреду опухоли, ангиогенез и иммунный ответ. ДЛТ способна изменять перфузию и проницаемость сосудов опухоли, что может влиять на доставку и распределение системно вводимого РФЛП [22]. Кроме того, облучение в субаблятивных дозах может индуцировать экспрессию молекул адгезии и хемокинов, потенциально облегчая экстравазацию лимфоцитов и иммунных клеток, хотя применительно к тРНТ этот аспект изучен слабо [23]. Развивается гипотеза о способности ДЛТ, особенно SBRT, индуцировать *abscopal*-эффект (слово «*abscopal*» не имеет прямого устоявшегося перевода, но описывает явление «вне очага облучения» (вне зоны лечения), а сам «абскопальный эффект» – это уменьшение опухоли вдалеке от облученной области, вызванное иммунным ответом организма; по сути, это «находящийся на расстоянии» от облучаемого объема), который потенциально может синергировать с иммуномодулирующими эффектами радионуклидной терапии, однако это направление находится в зачаточном состоянии [24, 25].

4. Синхронизация клеточного цикла и ингибирование репарации ДНК. Фракционированное облучение способно синхронизировать популяцию опухолевых клеток в наиболее радиочувствительные фазы клеточного цикла (G2/M) [26]. Если системно распределенный РФЛП, такой как $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-617}$, доставляет низкоэнергетическое бета-излучение в течение нескольких дней, оно может «заставить» большую долю клеток в сенсibilизированном состоянии, потенциально увеличивая летальный эффект. Кроме того, повреждения ДНК, индуцированные одним типом излучения, могут делать клетку более уязвимой к

воздействию другого, отягощая нагрузку на системы репарации [27].

Доклинические (экспериментальные) доказательства эффективности и безопасности комбинации. Доклинические исследования на животных моделях являются важнейшим этапом, демонстрирующим принципиальную возможность, оптимальные параметры и профиль безопасности комбинированного подхода до его перевода в клинику:

1. Исследование на модели PSMA-экспрессирующих ксенотрансплантатов. Знаковое пилотное исследование было выполнено в Институте Пауля Шеррера, где интегрированы возможности центра протонной терапии и радиофармацевтических исследований [11]. С помощью мышинных моделей ксенотрансплантатов опухолей, экспрессирующих PSMA (линия PC-3 PIP) или фолатный рецептор (FR), сравнивали эффекты изолированной протонной терапии (ПТ), изолированной тРНТ ($[^{177}\text{Lu-PSMA-617}]$ или $[^{177}\text{Lu-фолат}]$) и их комбинации. Ключевым результатом стал тот факт, что при подведении равных доз к опухоли комбинированное лечение приводило к аддитивному или проявляло тенденцию к синергетическому торможению роста опухоли по сравнению с монотерапией. Методологически важным было использование доклинической позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации активации ткани после протонного облучения, что подтвердило высокую точность подведения дозы и совпадение зоны облучения с областью последующего воздействия РФЛП [11]. Эта работа предоставила доказательство концепции комбинации высокоточной ДЛТ и системной тРНТ.

2. Исследование модуляции PSMA и фармакокинетики *in vivo*. Müller C.B. et al. в эксперименте непосредственно оценивали влияние предварительного облучения на биораспределение и эффективность $[^{177}\text{Lu-PSMA-617}]$ [11]. На мышинной модели с ксенотрансплантатом LNCaP однократное облучение дозой 2 Гр с введением через 4 ч РФЛП привело к увеличению поглощенной опухолью дозы на 14 %. Группа мышей, получавшая такую комбинированную терапию, продемонстрировала

значительное улучшение контроля над ростом опухоли и увеличение медианы выживаемости по сравнению с группами монотерапии ($p < 0,0001$). Эти данные служат прямым экспериментальным подтверждением гипотезы о модуляции экспрессии PSMA и ее терапевтической пользе.

3. Исследования с другими радионуклидами и векторами. Доклиническая разработка новых PSMA-лигандов с улучшенными фармакокинетическими свойствами (например, с альбуминсвязывающим доменом для продления времени циркуляции) также включает оценку их комбинации с ДЛТ [27, 28]. Кроме того, изучаются комбинации ДЛТ с альфа-эмиттерами, направленными на PSMA (например, $[^{225}\text{Ac}]$), что представляет отдельный интерес ввиду высокой линейной передачи энергии и иного радиобиологического профиля [29, 30].

Клинический опыт комбинированного применения ДЛТ и радионуклидной терапии при других онкологических заболеваниях. Опыт успешного и безопасного комбинирования ДЛТ с различными формами радионуклидной терапии при других нозологиях служит важным концептуальным и практическим фундаментом для разработки подобных подходов при РПЖ:

1. Нейроэндокринные опухоли (НЭО). Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) с $[^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}]$ стала стандартом лечения прогрессирующих соматостатин-рецептор-позитивных НЭО после демонстрации ее эффективности в исследовании NETTER-1 [31]. Накоплен значительный опыт сочетания ПРРТ с ДЛТ (чаще всего SBRT) для локального контроля симптоматических или резистентных метастатических очагов (например, в костях или печени), что позволяет достичь хорошего паллиативного эффекта при управляемой токсичности [32, 33]. Европейские рекомендации признают обоснованность такого комбинированного подхода в отдельных клинических ситуациях [34, 35].

2. Лимфомы. Радиоиммунотерапия $[^{90}\text{Y-ибритумомаб}]$ тиуксетаном исторически использовалась при В-клеточных лимфомах. Исследование, в котором пациентам с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой

проводили ДЛТ на объемные («bulky») очаги с последующей радиоиммунотерапией, показало медиану выживаемости без прогрессирования 17,5 мес., что было более благоприятным по сравнению с историческим контролем [36]. Этот подход является классической иллюстрацией принципа «дебалкинга» ДЛТ для повышения эффективности последующей системной радионуклидной терапии.

3. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Комбинация селективной внутренней лучевой терапии (SIRT, радиоэмболизация) микросферами с ^{90}Y и ДЛТ (внешней или SBRT) активно изучается у пациентов с нерезектабельным первичным или метастатическим раком печени [37, 38]. Эти исследования имеют особое значение для дозиметрии, так как в них были предложены и апробированы методы суммарного планирования дозы с использованием концепции биологически эффективной дозы (BED), интегрирующей вклад от SIRT и ДЛТ [39, 40]. Это доказывает техническую возможность создания унифицированных дозиметрических моделей для разнородных видов облучения.

4. Остеосаркома и костные метастазы. В серии случаев у пациентов с метастатической остеосаркомой была показана безопасность и потенциальная эффективность сочетания альфа-эмиттера ^{223}Ra с SBRT на остеобластические метастазы [40]. Это особенно релевантно для РПЖ из-за высокой частоты костных метастазов, вследствие чего ^{223}Ra широко используется для лечения симптоматических костных метастазов при МКРПЖ [41].

Накопленный опыт свидетельствует о том, что комбинированные режимы ДЛТ и радионуклидной терапии технически выполнимы, могут быть безопасными при тщательном планировании и демонстрируют признаки повышенной эффективности в рамках концепции пространственного взаимодействия.

Комбинация ДЛТ и PSMA-тРНТ непосредственно при раке предстательной железы. Прямые клинические данные о комбинации ДЛТ и PSMA-тРНТ при РПЖ ограничены, однако эта область быстро развивается.

1. Аналитические и концептуальные работы. В недавнем подробном обзоре Arbuznikova et al. был проведен комплексный анализ доклинических моделей и первых клинических наборок, сформулированы основные задачи (дозиметрия, токсичность, последовательность) и перспективы комбинации ДЛТ и ^{177}Lu -PSMA-617 [42], а также ранние клинические данные исследований других центров [43–45]. Авторы подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода и проведения пилотных исследований.

2. Роль ДЛТ в эру тРНТ: лечение олигопрогрессии. Все более распространенной клинической практикой становится применение метастаз-направленной терапии (metastasis-directed therapy, MDT), в частности SBRT, у пациентов с МКРПЖ, получающих тРНТ, но имеющих ограниченное число прогрессирующих очагов (олигопрогрессирование) [46]. Некоторые рандомизированные исследования доказали пользу SBRT при олигометастатическом РПЖ, что может отсрочить необходимость смены системной терапии [18, 19]. Хотя эти исследования специфично не фокусировались на комбинации с тРНТ, такая тактика де-факто представляет ее клиническую реализацию и отражает принцип пространственного взаимодействия: системная тРНТ контролирует множественные метастазы, а ДЛТ (SBRT) saniрует резистентные клоны в отдельных очагах.

3. Терапия первичной опухоли и комбинированные режимы. Активно обсуждается роль облучения первичной опухоли (первичного очага в простате) у пациентов с олигометастатическим заболеванием на фоне системной терапии, а также новые гормональные агенты [47]. Логичным продолжением этой концепции является изучение комбинации радикальной ДЛТ на первичную опухоль (и/или тазовые лимфоузлы) с последующей или сопутствующей тРНТ для воздействия на отдаленные микрометастазы. Пока такие протоколы носят экспериментальный характер [48–50].

4. Комбинация с другими системными агентами. Современное лечение МКРПЖ ча-

сто включает последовательное или комбинированное применение тРНТ, новых гормональных препаратов (абиратерон, энзалутамид, апалутамид) и химиотерапии [51, 52]. Определение оптимального места ДЛТ в этих сложных схемах лечения представляет собой отдельную исследовательскую задачу. Предварительные данные свидетельствуют о безопасности комбинации тРНТ с некоторыми из этих агентов [53, 54].

Критические аспекты дозиметрии, планирования и радиационной безопасности.

1. Проблема суммарной дозиметрии. Главным методологическим барьером является отсутствие стандартизированной системы, способной корректно суммировать биологический эффект от высокомогущного кратковременного внешнего облучения (ДЛТ) и низкомогущного пролонгированного внутреннего (тРНТ) [13, 55]. Физическая доза сама по себе не является адекватным дескриптором. Для решения этой проблемы применяются радиобиологические модели, основанные на линейно-квадратичной модели и концепции биологически эффективной дозы (BED), которые учитывают мощность дозы и способность к репарации [26, 40]. Разрабатываются методы гибридного планирования, интегрирующие полученную в ходе ДЛТ и тРНТ дозу, чтобы создать суммарную карту распределения дозы в органах-мишенях и органах риска [13, 39].

2. Токсичность и органы риска. Критически важным является контроль кумулятивной дозы облучения критических органов, толерантность которых может быть превышена. Для [177]Lu-PSMA-617 основными органами риска являются слюнные железы, почки и красный костный мозг [56, 57]. ДЛТ, особенно при облучении таза или костей позвоночника, вносит дополнительный вклад в дозу облучения же структур, а также мочевого пузыря и прямой кишки [58]. Поэтому этап планирования должен быть направлен на минимизацию перекрытия зон высокодозного облучения от обеих модальностей. Опыт комбинаций при других нозологиях показывает, что при тщательном планировании серьезная токсичность (гематологическая, нефротоксичность, ксеростомия) может быть предотвращена [40, 59].

3. Оптимизация последовательности и интервалов. Неизвестным остается оптимальный временной интервал между процедурами. Доклинические данные о временном «окне» повышенной экспрессии PSMA [11] предполагают потенциальную пользу короткого интервала (часы-дни) между ДЛТ и введением РФЛП. Однако с практической и логистической точки зрения, а также для минимизации риска острой токсичности предпочтительнее может быть более длинный интервал или даже проведение тРНТ первым циклом. Этот вопрос требует изучения в клинических исследованиях.

Современные тенденции и будущие направления.

1. Проведение пилотных клинических исследований I/II фазы. Насущной необходимостью является инициация контролируемых исследований, направленных на первичную оценку безопасности (определение DLT – dose limiting toxicity, MTD – maximum tolerated dose) комбинированных режимов. Такие исследования должны включать тщательную проспективную дозиметрию как ДЛТ, так и тРНТ с суммарной оценкой нагрузки на органы риска [14, 42].

2. Разработка и валидация интегральных дозиметрических платформ. Необходима стандартизация методологии суммарного дозиметрического планирования. Это требует сотрудничества медицинских физиков, специалистов по ядерной медицине и радиоонкологов для создания общепринятых протоколов и программного обеспечения [13, 60, 61].

3. Поиск предикторов ответа и биомаркеров. Важным направлением является идентификация факторов, позволяющих прогнозировать, какие пациенты получают максимальную пользу от комбинации. Потенциальными биомаркерами могут служить уровень экспрессии PSMA на ПЭТ/КТ (SUV), наличие специфических мутаций (например, в генах репарации ДНК – BRCA, ATM), характер распределения метастазов (олиго- vs полиметастатическое) и динамика ПСА/циркулирующей опухолевой ДНК [62, 63].

4. Изучение новых форм ДЛТ и тРНТ. Многообещающим представляется исследование комбинаций с перспективными видами

ДЛТ: протонной терапией (как в работе Müller et al. [11]), FLASH-терапией, а также с новыми РФЛП, включая альфа-эмиттеры ([225]Ac-PSMA) [31, 64–66].

5. Интеграция с иммунотерапией. С учетом растущего интереса к иммунотерапии РПЖ и иммуногенным эффектам облучения отдельного внимания заслуживает трехкомпонентная комбинация ДЛТ + тРНТ + иммунный контрольный ингибитор, хотя такая стратегия будет сопряжена с повышенным риском токсичности и требует крайне осторожного изучения [23, 67].

Заключение. Комбинация дистанционной лучевой и таргетной PSMA-радионуклидной терапии представляет собой научно обоснованный и многообещающий терапевтический подход для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Ее потенциал базируется на прочном фундаменте радиобиологических принципов (пространственное взаимодействие, модуляция мишени), положительных результатах доклинических исследований и успешном опыте применения аналогичных комбинаций при других онкологических заболеваниях.

Накопленные доклинические данные (*in vitro*, *in vivo*) демонстрируют не только техническую осуществимость комбинации, но и признаки аддитивного или синергетического противоопухолевого эффекта, что является веским основанием для перевода этого подхода в плоскость клинических исследований.

В отличие от доклинического этапа, прямой клинический опыт применения комбина-

ции ДЛТ и [177]Lu-PSMA-617 при РПЖ остается крайне ограниченным. Имеющиеся данные в основном представлены концептуальными работами, обзорами и отдельными клиническими наблюдениями в рамках лечения олигопрогрессии, что не позволяет в настоящее время делать окончательные выводы об эффективности подобного лечения, оптимальных режимах дозирования и последовательности воздействия.

Ключевыми проблемами, требующими решения до широкого внедрения, являются:

а) разработка и валидация методов интегрального дозиметрического планирования, позволяющих оценить суммарную биологически эффективную дозу от двух разнородных видов облучения;

б) определение профиля безопасности и максимально переносимых доз в рамках пилотных исследований;

в) оптимизация временных интервалов и последовательности применения модальностей;

г) идентификация клинических, молекулярных и визуализационных предикторов ответа для селекции пациентов-кандидатов.

Таким образом, область комбинированного применения ДЛТ и тРНТ при мКРРПЖ находится на активной стадии концептуального и раннего клинического развития. Для полного раскрытия терапевтического потенциала необходимы скоординированные, междисциплинарные (физика, урология) исследовательские усилия, направленные на проведение хорошо спланированных пилотных и последующих рандомизированных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Белостоцкий А.В., Маякова Е.В.

Литературный поиск, обработка материала: Сычев П.В., Кайдаш Ю.А.,

Барышников И.А., Шайдиярова Е.Л.

Анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста: Барышников И.А.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

2. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (11): 1180–1192. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
3. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J. VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385 (12): 1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
4. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., Iravani A., Joshua A.M., Goh J.C., Pattison D.A., Tan T.H., Kirkwood I.D., Ng S., Francis R.J., Gedye C., Rutherford N.K., Weickhardt A., Scott A.M., Lee S.T., Kwan E.M., Azad A.A., Ramdave S., Redfern A.D., Macdonald W., Guminski A., Hsiao E., Chua W., Lin P., Zhang A.Y., McJannett M.M., Stockler M.R., Violet J.A., Williams S.G., Martin A.J., Davis I.D. TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10276): 797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
5. Wright G.L. Jr, Haley C., Beckett M.L., Schellhammer P.F. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995; 1 (1): 18–28. DOI: 10.1016/1078-1439(95)00002-y.
6. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997; 3 (1): 81–85.
7. Feurecker B., Tauber R., Knorr K., Heck M., Beheshti A., Seidl C., Bruchertseifer F., Pickhard A., Gafita A., Kratochwil C., Retz M., Gschwend J.E., Weber W.A., D'Alessandria C., Morgenstern A., Eiber M. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol.* 2021; 79 (3): 343–350. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.013.
8. Abbott E.M., Falzone N., Lenzo N., Vallis K.A. Combining External Beam Radiation and Radionuclide Therapies: Rationale, Radiobiology, Results and Roadblocks. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021; 33 (11): 735–743. DOI: 10.1016/j.clon.2021.09.004.
9. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5 (1): 85–91. DOI: 10.1016/0360-3016(79)90044-0.
10. Brunner T.B. The rationale of combined radiotherapy and chemotherapy – Joint action of Castor and Pollux. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 30 (4): 515–528. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.07.002.
11. Müller C., De Prado Leal M., Dominietto M.D., Umbricht C.A., Safai S., Perrin R.L., Egloff M., Bernhard P., van der Meulen N.P., Weber D.C., Schibli R., Lomax A.J. Combination of Proton Therapy and Radionuclide Therapy in Mice: Preclinical Pilot Study at the Paul Scherrer Institute. *Pharmaceutics.* 2019; 11 (9): 450. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090450.
12. Pawlik T.M., Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59 (4): 928–942. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.005.
13. Cremonesi M., Ferrari M., Botta F., Guerriero F., Garibaldi C., Bodei L., De Cicco C., Grana C.M., Pedrolì G., Orecchia R. Planning combined treatments of external beam radiation therapy and molecular radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014; 29 (6): 227–237. DOI: 10.1089/cbr.2014.1607.
14. Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19 (9): 589–608. DOI: 10.1038/s41573-020-0073-9.
15. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
16. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologist. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
17. Gill M.R., Falzone N., Du Y., Vallis K.A. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (7): e414–e423. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30379-0.

18. De Bleser E., Jereczek-Fossa B.A., Pasquier D., Zilli T., Van As N., Siva S., Fodor A., Dirix P., Gomez-Iturriaga A., Trippa F., Detti B., Ingrosso G., Triggiani L., Bruni A., Alongi F., Reynders D., De Meerleer G., Surgo A., Loukili K., Miralbell R., Silva P., Chander S., Di Muzio N.G., Maranzano E., Franco-lini G., Lancia A., Tree A., Deantoni C.L., Ponti E., Marvaso G., Goetghebeur E., Ost P. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol.* 2019; 76 (6): 732–739. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.009.
19. Ost P., Reynders D., Decaestecker K., Fonteyne V., Lumen N., De Bruycker A., Lambert B., Delrue L., Bultijnck R., Claeys T., Goetghebeur E., Villeirs G., De Man K., Ameye F., Billiet I., Joniau S., Vanhaverbeke F., De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (5): 446–453. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853
20. Kraeber-Bodéré F., Rousseau C., Bodet-Milin C., Mathieu C., Guérard F., Frampas E. Tumor Immunotargeting Using Innovative Radionuclides. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (2): 3932–3954. DOI: 10.3390/ijms16023932.
21. Eiber M., Fendler W.P., Rowe S.P., Calais J., Hofman M.S., Maurer T., Schwarzenboeck S.M., Kratochwil C., Herrmann K., Giesel F.L. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med.* 2017; 58 (2): 67S–76S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767.
22. Song C.W., Lee Y.J., Griffin R.J., Park I., Koonce N.A., Hui S., Kim M.S., Dusenbery K.E., Sperduto P.W., Cho L.C. Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93 (1): 166–172. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.016.
23. Weichselbaum R.R., Liang H., Deng L., Fu Y.X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14 (6): 365–379. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
24. Formenti S.C., Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (7): 718–726. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70082-8.
25. Lee H.J. Jr., Zeng J., Rengan R. Proton beam therapy and immunotherapy: an emerging partnership for immune activation in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7 (2): 180–188. DOI: 10.21037/tlcr.2018.03.28.
26. Dale R.G. Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Phys Med Biol.* 1996; 41 (10): 1871–1884. DOI: 10.1088/0031-9155/41/10/001.
27. Benešová M., Umbricht C.A., Schibli R., Müller C. Albumin-Binding PSMA Ligands: Optimization of the Tissue Distribution Profile. *Mol Pharm.* 2018; 15 (3): 934–946. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00877.
28. Umbricht C.A., Benešová M., Schibli R., Müller C. Preclinical Development of Novel PSMA-Targeting Radioligands: Modulation of Albumin-Binding Properties To Improve Prostate Cancer Therapy. *Mol Pharm.* 2018; 15 (6): 2297–2306. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00152.
29. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., Bronzel M., Apostolidis C., Weichert W., Haberkorn U., Giesel F.L., Morgenstern A. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017; 58 (10): 1624–1631. DOI: 10.2967/jnumed.117.191395.
30. Sathekge M., Bruchertseifer F., Knoesen O., Reyneke F., Lawal I., Lengana T., Davis C., Mahapane J., Corbett C., Vorster M., Morgenstern A. ^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (1): 129–138. DOI: 10.1007/s00259-018-4167-0.
31. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E., Hendifar A., Yao J., Chasen B., Mittra E., Kunz P.L., Kulke M.H., Jacene H., Bushnell D., O'Dorisio T.M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Caplin M., Lebtahi R., Hobday T., Delpassand E., Van Cutsem E., Benson A., Srirajaskanthan R., Pavel M., Mora J., Berlin J., Grande E., Reed N., Seregini E., Öberg K., Lopera Sierra M., Santoro P., Thevenet T., Erion J.L., Ruzniewski P., Kwekkeboom D., Krenning E. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376 (2): 125–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.

32. Kreissl M.C., Hänscheid H., Löhr M., Verburg F.A., Schiller M., Lassmann M., Reiners C., Samnick S.S., Buck A.K., Flentje M., Sweeney R.A. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 99. DOI: 10.1186/1748-717X-7-99.
33. Van der Zwan W.A., Brabander T., Kam B.L.R., Teunissen J.J.M., Feelders R.A., Hofland J., Krenning E.P., de Herder W.W. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA,Tyr3]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (3): 704–717. DOI: 10.1007/s00259-018-4158-1.
34. Hicks R.J., Kwekkeboom D.J., Krenning E., Bodei L., Grozinsky-Glasberg S., Arnold R., Borbath I., Cwikla J., Toumpanakis C., Kaltsas G., Davies P., Hörsch D., Tiensuu Janson E., Ramage J., Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017; 105 (3): 295–309. DOI: 10.1159/000475526.
35. Bodei L., Mueller-Brand J., Baum R.P., Pavel M.E., Hörsch D., O'Dorisio M.S., O'Dorisio T.M., Howe J.R., Cremonesi M., Kwekkeboom D.J., Zaknun J.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40 (5): 800–816. DOI: 10.1007/s00259-012-2330-6.
36. Burdick M.J., Neumann D., Pohlman B., Reddy C.A., Tendulkar R.D., Macklis R. External beam radiotherapy followed by 90Y ibritumomab tiuxetan in relapsed or refractory bulky follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79 (4): 1124–1130. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.030.
37. Biederman D.M., Titano J.J., Korff R.A., Fischman A.M., Patel R.S., Nowakowski F.S., Lookstein R.A., Kim E. Radiation Segmentectomy versus Selective Chemoembolization in the Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2018; 29 (1): 30.e2–37.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.08.026.
38. Wang T.H., Huang P.I., Hu Y.W., Lin K.H., Liu C.S., Lin Y.Y., Liu C.A., Tseng H.S., Liu Y.M., Lee R.C. Combined Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy and external beam radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: From clinical aspects to dosimetry. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190098. DOI: 10.1371/journal.pone.0190098.
39. Strigari L., Konijnenberg M., Chiesa C., Bardies M., Du Y., Gleisner K.S., Lassmann M., Flux G. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (10): 1976–1988. DOI: 10.1007/s00259-014-2824-5.
40. Anderson P.M., Scott J., Parsai S., Zahler S., Worley S., Shrikanthan S., Subbiah V., Murphy E. 223-Radium for metastatic osteosarcoma: combination therapy with other agents and external beam radiotherapy. *ESMO Open.* 2020; 5 (2): e000635. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000635.
41. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosså S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland Ø.S., Sartor O., ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369 (3): 213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
42. Arbuznikova D., Klotsoytra A., Uhlmann L., Domogalla L.C., Steinacker N., Mix M., Niedermann G., Spohn S.K.B., Freitag M.T., Grosu A.L., Meyer P.T., Gratzke C., Eder M., Zamboglou C., Eder A.C. Exploring the role of combined external beam radiotherapy and targeted radioligand therapy with [177Lu]Lu-PSMA-617 for prostate cancer – from bench to bedside. *Theranostics.* 2024; 14 (6): 2560–2572. DOI: 10.7150/thno.93249.
43. Kratochwil C., Giesel F.L., Stefanova M., Benešová M., Bronzel M., Afshar-Oromieh A., Mier W., Eder M., Kopka K., Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016; 57 (8): 1170–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.
44. Rahbar K., Ahmadzadehfard H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M., Baum R.P., Kulikarni H.R., Schmidt M., Drzezga A., Bartenstein P., Pfestroff A., Luster M., Lützen U., Marx M., Prasad V., Brenner W., Heinzel A., Mottaghy F.M., Ruf J., Meyer P.T., Heuschkel M., Eveslage M., Böge-

- mann M., Fendler W.P., Krause B.J. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017; 58 (1): 85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
45. Baum R.P., Kulkarni H.R., Schuchardt C., Singh A., Wirtz M., Wiessalla S., Schottelius M., Mueller D., Klette I., Wester H.J. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med.* 2016; 57 (7): 1006–1013. DOI: 10.2967/jnumed.115.168443.
46. Phillips R., Shi W.Y., Deek M., Radwan N., Lim S.J., Antonarakis E.S., Rowe S.P., Ross A.E., Gorin M.A., Deville C., Greco S.C., Wang H., Denmeade S.R., Paller C.J., Dipasquale S., DeWeese T.L., Song D.Y., Wang H., Carducci M.A., Pienta K.J., Pomper M.G., Dicker A.P., Eisenberger M.A., Alizadeh A.A., Diehn M., Tran P.T. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (5): 650–659. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
47. Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R., Major P.P., Heney N.M., Grignon D.J., Sartor O., Patel M.P., Bahary J.P., Zietman A.L., Pisansky T.M., Zeitzer K.L., Lawton C.A., Feng F.Y., Lovett R.D., Balogh A.G., Souhami L., Rosenthal S.A., Kerlin K.J., Dignam J.J., Pugh S.L., Sandler H.M., NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376 (5): 417–428. DOI: 10.1056/NEJMoa1607529.
48. Ahmadzadehfard H., Rahbar K., Kürpig S., Bögemann M., Claesener M., Eppard E., Gärtner F., Rogenhofer S., Schäfers M., Essler M. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res.* 2015; 5 (1): 114. DOI: 10.1186/s13550-015-0114-2.
49. Heck M.M., Retz M., D'Alessandria C., Rauscher I., Scheidhauer K., Maurer T., Storz E., Janssen F., Schottelius M., Wester H.J., Gschwend J.E., Schwaiger M., Tauber R., Eiber M. 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; 196 (2): 382–391. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2969.
50. Kulkarni H.R., Singh A., Schuchardt C., Niepsch K., Sayeg M., Leshch Y., Wester H.J., Baum R.P. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *J Nucl Med.* 2016; 57 (3): 97S–104S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170167.
51. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N., Olmos D., Mainwaring P.N., Lee J.Y., Uemura H., De Porre P., Smith A.A., Brookman-May S.D., Li S., Zhang K., Rooney B., Lopez-Gitlitz A., Small E.J. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021; 79 (1): 150–158. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.
52. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Özgüroğlu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N.; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (4): 352–360. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174.
53. Tagawa S.T., Milowsky M.I., Morris M., Vallabhajosula S., Christos P., Akhtar N.H., Osborne J., Goldsmith S.J., Larson S., Taskar N.P., Scher H.I., Bander N.H., Nanus D.M. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (18): 5182–5191. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0231.
54. Batra J.S., Niaz M.J., Whang Y.E., Sheikh A., Thomas C., Christos P., Vallabhajosula S., Jhanwar Y.S., Molina A.M., Nanus D.M., Osborne J.R., Bander N.H., Tagawa S.T. Phase I trial of docetaxel plus lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 (177Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020; 38 (11): 848.e9–848.e16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.028.
55. Jackson P., Hofman M., McIntosh L., Buteau J.P., Ravi Kumar A. Radiation Dosimetry in 177Lu-PSMA-617 Therapy. *Semin Nucl Med.* 2022; 52 (2): 243–254. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2021.11.003.
56. Violet J., Jackson P., Ferdinandus J., Sandhu S., Akhurst T., Iravani A., Kong G., Kumar A.R., Thang S.P., Eu P., Scalzo M., Murphy D., Williams S., Hicks R.J., Hofman M.S. Dosimetry of 177Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and

- Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med.* 2019; 60 (4): 517–523. DOI: 10.2967/jnumed.118.219352.
57. Yadav M.P., Ballal S., Bal C., Sahoo R.K., Damle N.A., Tripathi M., Seth A. Efficacy and Safety of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med.* 2020; 45 (1): 19–31. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002833.
58. Gay H.A., Barthold H.J., O'Meara E., Bosch W.R., El Naqa I., Al-Lozi R., Rosenthal S.A., Lawton C., Lee W.R., Sandler H., Zietman A., Myerson R., Dawson L.A., Willett C., Kachnic L.A., Jhingran A., Portelance L., Ryu J., Small W.Jr., Gaffney D., Viswanathan A.N., Michalski J.M. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83 (3): e353–e362. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
59. Lambert B., Cybulla M., Weiner S.M., Van De Wiele C., Ham H., Dierckx R.A., Otte A. Renal toxicity after radionuclide therapy. *Radiat Res.* 2004; 161 (5): 607–611. DOI: 10.1667/rr3105.
60. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H., Khoo V., Birtle A., Bloomfield D., Graham J., Kirkbride P., Logue J., Malik Z., Money-Kyrle J., O'Sullivan J.M., Panades M., Parker C., Patterson H., Scrase C., Staffurth J., Stockdale A., Tremlett J., Bidmead M., Mayles H., Naismith O., South C., Gao A., Cruickshank C., Hassan S., Pugh J., Griffin C., Hall E., CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): 1047–1060. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
61. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L., Thellenberg-Karlsson C., Hoyer M., Lagerlund M., Kindblom J., Ginman C., Johansson B., Björnlinger K., Seke M., Agrup M., Fransson P., Tavelin B., Norman D., Zackrisson B., Anderson H., Kjellén E., Franzén L., Nilsson P. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10196): 385–395. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
62. Perera M., Papa N., Christidis D., Wetherell D., Hofman M.S., Murphy D.G., Bolton D., Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70 (6): 926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
63. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J., Tang C., Vela I., Thomas P., Rutherford N., Martin J.M., Frydenberg M., Shakher R., Wong L.M., Taubman K., Ting Lee S., Hsiao E., Roach P., Nottage M., Kirkwood I., Hayne D., Link E., Marusic P., Matera A., Herschtal A., Iravani A., Hicks R.J., Williams S., Murphy D.G., proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020; 395 (10231): 1208–1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
64. Mishra M.V., Aggarwal S., Bentzen S.M., Knight N., Mehta M.P., Regine W.F. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97 (2): 228–235. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.045.
65. Zechmann C.M., Afshar-Oromieh A., Armor T., Stubbs J.B., Mier W., Hadaschik B., Joyal J., Kopka K., Debus J., Babich J.W., Haberkorn U. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/(131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (7): 1280–1292. DOI: 10.1007/s00259-014-2713-y.
66. Bruchertseifer F., Kellerbauer A., Malmbeck R., Morgenstern A. Targeted alpha therapy with bismuth-213 and actinium-225: Meeting future demand. *J Label Compd Radiopharm.* 2019; 62: 794–802. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3792>.
67. Aggarwal R., Starzinski S., de Kouchkovsky I., Koshkin V., Bose R., Chou J., Desai A., Kwon D., Kaushal S., Trihy L., Rastogi M., Ippisch R., Aslam M., Friedlander T., Feng F., Oh D., Cheung A., Small E., Evans M., Fong L., Hope T.A. Single-dose 177Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (11): 1266–1276. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00451-5.

Авторский коллектив

Барышников Иван Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики Центра ядерной медицины, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: baryshnikov@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>.

Сычев Петр Владимирович – врач-радиолог, начальник Центра ядерной медицины, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: sychevpetr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4661>.

Маякова Елена Викторовна – заместитель генерального директора по медицинской части – главный врач, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: mayakovaev@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-818X>.

Кайдаш Юлия Александровна – врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной терапии Центра ядерной медицины, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: kajdashja@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9957-1871>.

Шайдиярова Екатерина Леонтьевна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии Центра ядерной медицины, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: shajdiyarovael@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6325-378X>.

Белостоцкий Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: vmp@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-3182>.

Образец цитирования

Барышников И.А., Сычев П.В., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А., Шайдиярова Е.Л. Белостоцкий А.В. Лучевая терапия как возможный метод повышения эффективности таргетной радионуклидной терапии при раке предстательной железы с множественным метастатическим поражением. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 6–25. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-6-25.

RADIATION THERAPY AS A POTENTIAL APPROACH TO ENHANCING THE EFFICACY OF TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

**I.A. Baryshnikov, P.V. Sychev, E.V. Mayakova, Yu.A. Kaydash,
E.L. Shaydiyarova, A.V. Belostotskiy**

Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology,
Federal Medical and Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

The combined use of external beam radiotherapy (EBRT) and targeted radionuclide therapy (tRNT) is considered a promising strategy to overcome resistance and enhance treatment efficacy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Objective. The aim of the study is to analyze and synthesize current preclinical and clinical data justifying the potential synergism of combining EBRT (including photon and proton therapy) with PSMA-targeted tRNT

Materials and methods. This review was performed in accordance with the key principles of the PRISMA guideline to ensure transparency and reproducibility of the literature search and selection process. Search for relevant publications was carried out in electronic databases PubMed/MEDLINE, Scopus and eLibrary.ru and covered the period from January 2000 to May 2024.

Results. Based on a comprehensive database search (PRISMA approach), the authors analyzed radiobiological mechanisms of interaction, including radiation-induced modulation of PSMA expression, the principle of spatial cooperation, and cumulative dosimetry issues. Furthermore, successful experiences with combination regimens in other malignancies (hepatocellular carcinoma, lymphomas, and neuroendocrine tumors) were reviewed in detail, serving as a conceptual framework for developing prostate cancer protocols. *Conclusion.* Despite the limited number of direct clinical trials in prostate cancer, the accumulated preclinical and indirect clinical evidence strongly demonstrates the necessity and rationale for conducting controlled pilot Phase I/II trials to evaluate safety, determine optimal regimens and dosimetry models, and identify predictors of response to the combination therapy.

Key words: targeted radionuclide therapy, prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, [177]Lu-PSMA-617, external beam radiation therapy, combination therapy, radiobiology, dosimetry.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Belostotskiy A.V., Mayakova E.V.

Literature search, data processing: Sychev P.V., Kaydash Yu.A., Baryshnikov I.A., Shaydiyeva E.L.

Data analysis and interpretation, text writing and editing: Baryshnikov I.A.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (11): 1180–1192. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
3. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J. VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385 (12): 1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
4. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., Iravani A., Joshua A.M., Goh J.C., Pattison D.A., Tan T.H., Kirkwood I.D., Ng S., Francis R.J., Gedye C., Rutherford N.K., Weickhardt A., Scott A.M., Lee S.T., Kwan E.M., Azad A.A., Ramdave S., Redfern A.D., Macdonald W., Guminski A., Hsiao E., Chua W., Lin P., Zhang A.Y., McJannett M.M., Stockler M.R., Violet J.A., Williams S.G., Martin A.J., Davis I.D. TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10276): 797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
5. Wright G.L. Jr, Haley C., Beckett M.L., Schellhammer P.F. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995; 1 (1): 18–28. DOI: 10.1016/1078-1439(95)00002-y.
6. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997; 3 (1): 81–85.
7. Feurecker B., Tauber R., Knorr K., Heck M., Beheshti A., Seidl C., Bruchertseifer F., Pickhard A., Gafita A., Kratochwil C., Retz M., Gschwend J.E., Weber W.A., D'Alessandria C., Morgenstern A., Eiber M. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol.* 2021; 79 (3): 343–350. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.013.

8. Abbott E.M., Falzone N., Lenzo N., Vallis K.A. Combining External Beam Radiation and Radionuclide Therapies: Rationale, Radiobiology, Results and Roadblocks. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021; 33 (11): 735–743. DOI: 10.1016/j.clon.2021.09.004.
9. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979; 5 (1): 85–91. DOI: 10.1016/0360-3016(79)90044-0.
10. Brunner T.B. The rationale of combined radiotherapy and chemotherapy – Joint action of Castor and Pollux. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30 (4): 515–528. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.07.002.
11. Müller C., De Prado Leal M., Dominietto M.D., Umbricht C.A., Safai S., Perrin R.L., Egloff M., Bernhardt P., van der Meulen N.P., Weber D.C., Schibli R., Lomax A.J. Combination of Proton Therapy and Radionuclide Therapy in Mice: Preclinical Pilot Study at the Paul Scherrer Institute. *Pharmaceutics*. 2019; 11 (9): 450. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090450.
12. Pawlik T.M., Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59 (4): 928–942. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.005.
13. Cremonesi M., Ferrari M., Botta F., Guerriero F., Garibaldi C., Bodei L., De Cicco C., Grana C.M., Pedrolì G., Orecchia R. Planning combined treatments of external beam radiation therapy and molecular radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014; 29 (6): 227–237. DOI: 10.1089/cbr.2014.1607.
14. Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19 (9): 589–608. DOI: 10.1038/s41573-020-0073-9.
15. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
16. Hall E.J., Giaccia A.J. *Radiobiology for the Radiologist*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
17. Gill M.R., Falzone N., Du Y., Vallis K.A. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (7): e414–e423. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30379-0.
18. De Bleser E., Jereczek-Fossa B.A., Pasquier D., Zilli T., Van As N., Siva S., Fodor A., Dirix P., Gomez-Iturrriaga A., Trippa F., Detti B., Ingrosso G., Triggiani L., Bruni A., Alongi F., Reynders D., De Meerleer G., Surgo A., Loukili K., Miralbell R., Silva P., Chander S., Di Muzio N.G., Maranzano E., Franco-olini G., Lancia A., Tree A., Deantoni C.L., Ponti E., Marvaso G., Goetghebeur E., Ost P. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol*. 2019; 76 (6): 732–739. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.009.
19. Ost P., Reynders D., Decaestecker K., Fonteyne V., Lumen N., De Bruycker A., Lambert B., Delrue L., Bultijnck R., Claeys T., Goetghebeur E., Villeirs G., De Man K., Ameye F., Billiet I., Joniau S., Vanhaverbeke F., De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (5): 446–453. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853.
20. Kraeber-Bodéré F., Rousseau C., Bodet-Milin C., Mathieu C., Guérard F., Frampas E. Tumor Immunotargeting Using Innovative Radionuclides. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16 (2): 3932–3954. DOI: 10.3390/ijms16023932.
21. Eiber M., Fendler W.P., Rowe S.P., Calais J., Hofman M.S., Maurer T., Schwarzenboeck S.M., Krawtowchil C., Herrmann K., Giesel F.L. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med*. 2017; 58 (2): 67S–76S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767.
22. Song C.W., Lee Y.J., Griffin R.J., Park I., Koonce N.A., Hui S., Kim M.S., Dusenbery K.E., Spurduto P.W., Cho L.C. Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93 (1): 166–172. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.016.
23. Weichselbaum R.R., Liang H., Deng L., Fu Y.X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14 (6): 365–379. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
24. Formenti S.C., Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (7): 718–726. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70082-8.

25. Lee H.J. Jr., Zeng J., Rengan R. Proton beam therapy and immunotherapy: an emerging partnership for immune activation in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7 (2): 180–188. DOI: 10.21037/tlcr.2018.03.28.
26. Dale R.G. Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Phys Med Biol.* 1996; 41 (10): 1871–1884. DOI: 10.1088/0031-9155/41/10/001.
27. Benešová M., Umbricht C.A., Schibli R., Müller C. Albumin-Binding PSMA Ligands: Optimization of the Tissue Distribution Profile. *Mol Pharm.* 2018; 15 (3): 934–946. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00877.
28. Umbricht C.A., Benešová M., Schibli R., Müller C. Preclinical Development of Novel PSMA-Targeting Radioligands: Modulation of Albumin-Binding Properties To Improve Prostate Cancer Therapy. *Mol Pharm.* 2018; 15 (6): 2297–2306. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00152.
29. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., Bronzel M., Apostolidis C., Weichert W., Haberkorn U., Giesel F.L., Morgenstern A. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017; 58 (10): 1624–1631. DOI: 10.2967/jnumed.117.191395.
30. Sathekge M., Bruchertseifer F., Knoesen O., Reyneke F., Lawal I., Lengana T., Davis C., Mahapane J., Corbett C., Vorster M., Morgenstern A. ^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (1): 129–138. DOI: 10.1007/s00259-018-4167-0.
31. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E., Hendifar A., Yao J., Chasen B., Mittra E., Kunz P.L., Kulke M.H., Jacene H., Bushnell D., O'Dorisio T.M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Caplin M., Lebtahi R., Hobday T., Delpassand E., Van Cutsem E., Benson A., Srirajaskanthan R., Pavel M., Mora J., Berlin J., Grande E., Reed N., Seregini E., Öberg K., Lopera Sierra M., Santoro P., Thevenet T., Erion J.L., Ruzsniowski P., Kwekkeboom D., Krenning E. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Mid-gut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376 (2): 125–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.
32. Kreissl M.C., Hänscheid H., Löhr M., Verburg F.A., Schiller M., Lassmann M., Reiners C., Samnick S.S., Buck A.K., Flentje M., Sweeney R.A. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 99. DOI: 10.1186/1748-717X-7-99.
33. Van der Zwan W.A., Brabander T., Kam B.L.R., Teunissen J.J.M., Feelders R.A., Hofland J., Krenning E.P., de Herder W.W. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [^{177}Lu -DOTA,Tyr3]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (3): 704–717. DOI: 10.1007/s00259-018-4158-1.
34. Hicks R.J., Kwekkeboom D.J., Krenning E., Bodei L., Grozinsky-Glasberg S., Arnold R., Borbath I., Cwikla J., Toumpanakis C., Kaltsas G., Davies P., Hörsch D., Tiensuu Janson E., Ramage J., Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017; 105 (3): 295–309. DOI: 10.1159/000475526.
35. Bodei L., Mueller-Brand J., Baum R.P., Pavel M.E., Hörsch D., O'Dorisio M.S., O'Dorisio T.M., Howe J.R., Cremonesi M., Kwekkeboom D.J., Zaknun J.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40 (5): 800–816. DOI: 10.1007/s00259-012-2330-6.
36. Burdick M.J., Neumann D., Pohlman B., Reddy C.A., Tendulkar R.D., Macklis R. External beam radiotherapy followed by ^{90}Y ibritumomab tiuxetan in relapsed or refractory bulky follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79 (4): 1124–1130. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.030.
37. Biederman D.M., Titano J.J., Korff R.A., Fischman A.M., Patel R.S., Nowakowski F.S., Lookstein R.A., Kim E. Radiation Segmentectomy versus Selective Chemoembolization in the Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2018; 29 (1): 30.e2–37.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.08.026.
38. Wang T.H., Huang P.I., Hu Y.W., Lin K.H., Liu C.S., Lin Y.Y., Liu C.A., Tseng H.S., Liu Y.M., Lee R.C. Combined Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy and external beam radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: From clinical aspects to dosimetry. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190098. DOI: 10.1371/journal.pone.0190098.
39. Strigari L., Konijnenberg M., Chiesa C., Bardies M., Du Y., Gleisner K.S., Lassmann M., Flux G. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (10): 1976–1988. DOI: 10.1007/s00259-014-2824-5.

40. Anderson P.M., Scott J., Parsai S., Zahler S., Worley S., Shrikanthan S., Subbiah V., Murphy E. 223-Radium for metastatic osteosarcoma: combination therapy with other agents and external beam radiotherapy. *ESMO Open*. 2020; 5 (2): e000635. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000635.
41. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosså S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland Ø.S., Sartor O., ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369 (3): 213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
42. Arbuznikova D., Klotsoytra A., Uhlmann L., Domogalla L.C., Steinacker N., Mix M., Niedermann G., Spohn S.K.B., Freitag M.T., Grosu A.L., Meyer P.T., Gratzke C., Eder M., Zamboglou C., Eder A.C. Exploring the role of combined external beam radiotherapy and targeted radioligand therapy with [177Lu]Lu-PSMA-617 for prostate cancer - from bench to bedside. *Theranostics*. 2024; 14 (6): 2560–2572. DOI: 10.7150/thno.93249.
43. Kratochwil C., Giesel F.L., Stefanova M., Benešová M., Bronzel M., Afshar-Oromieh A., Mier W., Eder M., Kopka K., Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 2016; 57 (8): 1170–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.
44. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Schmidt M., Drzezga A., Bartenstein P., Pfestroff A., Luster M., Lützen U., Marx M., Prasad V., Brenner W., Heinzel A., Mottaghy F.M., Ruf J., Meyer P.T., Heuschkel M., Eveslage M., Bögemann M., Fendler W.P., Krause B.J. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017; 58 (1): 85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
45. Baum R.P., Kulkarni H.R., Schuchardt C., Singh A., Wirtz M., Wiessalla S., Schottelius M., Mueller D., Klette I., Wester H.J. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016; 57 (7): 1006–1013. DOI: 10.2967/jnumed.115.168443.
46. Phillips R., Shi W.Y., Deek M., Radwan N., Lim S.J., Antonarakis E.S., Rowe S.P., Ross A.E., Gorin M.A., Deville C., Greco S.C., Wang H., Denmeade S.R., Paller C.J., Dipasquale S., DeWeese T.L., Song D.Y., Wang H., Carducci M.A., Pienta K.J., Pomper M.G., Dicker A.P., Eisenberger M.A., Alizadeh A.A., Diehn M., Tran P.T. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6 (5): 650–659. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
47. Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R., Major P.P., Heney N.M., Grignon D.J., Sartor O., Patel M.P., Bahary J.P., Zietman A.L., Pisansky T.M., Zeitzer K.L., Lawton C.A., Feng F.Y., Lovett R.D., Balogh A.G., Souhami L., Rosenthal S.A., Kerlin K.J., Dignam J.J., Pugh S.L., Sandler H.M., NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376 (5): 417–428. DOI: 10.1056/NEJMoa1607529.
48. Ahmadzadehfar H., Rahbar K., Kürpig S., Bögemann M., Claesener M., Eppard E., Gärtner F., Rogenhofer S., Schäfers M., Essler M. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res*. 2015; 5 (1): 114. DOI: 10.1186/s13550-015-0114-2.
49. Heck M.M., Retz M., D'Alessandria C., Rauscher I., Scheidhauer K., Maurer T., Storz E., Janssen F., Schottelius M., Wester H.J., Gschwend J.E., Schwaiger M., Tauber R., Eiber M. 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; 196 (2): 382–391. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2969.
50. Kulkarni H.R., Singh A., Schuchardt C., Niepsch K., Sayeg M., Leshch Y., Wester H.J., Baum R.P. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *J Nucl Med*. 2016; 57 (3): 97S–104S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170167.
51. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N., Olmos D., Mainwaring P.N., Lee J.Y., Uemura H., De Porre P., Smith A.A., Brookman-May S.D., Li S., Zhang K., Rooney B., Lopez-

- Gitlitz A., Small E.J. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021; 79 (1): 150–158. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.
52. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Özgüroğlu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N.; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (4): 352–360. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174.
 53. Tagawa S.T., Milowsky M.I., Morris M., Vallabhajosula S., Christos P., Akhtar N.H., Osborne J., Goldsmith S.J., Larson S., Taskar N.P., Scher H.I., Bander N.H., Nanus D.M. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (18): 5182–5191. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0231.
 54. Batra J.S., Niaz M.J., Whang Y.E., Sheikh A., Thomas C., Christos P., Vallabhajosula S., Jhanwar Y.S., Molina A.M., Nanus D.M., Osborne J.R., Bander N.H., Tagawa S.T. Phase I trial of docetaxel plus lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 (177Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020; 38 (11): 848.e9–848.e16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.028.
 55. Jackson P., Hofman M., McIntosh L., Buteau J.P., Ravi Kumar A. Radiation Dosimetry in 177Lu-PSMA-617 Therapy. *Semin Nucl Med.* 2022; 52 (2): 243–254. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2021.11.003.
 56. Violet J., Jackson P., Ferdinandus J., Sandhu S., Akhurst T., Iravani A., Kong G., Kumar A.R., Thang S.P., Eu P., Scalzo M., Murphy D., Williams S., Hicks R.J., Hofman M.S. Dosimetry of 177Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med.* 2019; 60 (4): 517–523. DOI: 10.2967/jnumed.118.219352.
 57. Yadav M.P., Ballal S., Bal C., Sahoo R.K., Damle N.A., Tripathi M., Seth A. Efficacy and Safety of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med.* 2020; 45 (1): 19–31. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002833.
 58. Gay H.A., Barthold H.J., O'Meara E., Bosch W.R., El Naqa I., Al-Lozi R., Rosenthal S.A., Lawton C., Lee W.R., Sandler H., Zietman A., Myerson R., Dawson L.A., Willett C., Kachnic L.A., Jhingran A., Portelance L., Ryu J., Small W.Jr., Gaffney D., Viswanathan A.N., Michalski J.M. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83 (3): e353–e362. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
 59. Lambert B., Cybulla M., Weiner S.M., Van De Wiele C., Ham H., Dierckx R.A., Otte A. Renal toxicity after radionuclide therapy. *Radiat Res.* 2004; 161 (5): 607–611. DOI: 10.1667/rr3105.
 60. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H., Khoo V., Birtle A., Bloomfield D., Graham J., Kirkbride P., Logue J., Malik Z., Money-Kyrle J., O'Sullivan J.M., Panades M., Parker C., Patterson H., Scrase C., Staffurth J., Stockdale A., Tremlett J., Bidmead M., Mayles H., Naismith O., South C., Gao A., Cruickshank C., Hassan S., Pugh J., Griffin C., Hall E., CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): 1047–1060. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
 61. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L., Thellenberg-Karlsson C., Hoyer M., Lagerlund M., Kindblom J., Ginman C., Johansson B., Björnlinder K., Seke M., Agrup M., Fransson P., Tavelin B., Norman D., Zackrisson B., Anderson H., Kjellén E., Franzén L., Nilsson P. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10196): 385–395. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
 62. Perera M., Papa N., Christidis D., Wetherell D., Hofman M.S., Murphy D.G., Bolton D., Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70 (6): 926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
 63. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J., Tang C., Vela I., Thomas P., Rutherford N., Martin J.M., Frydenberg M., Shakher R., Wong L.M., Taubman K., Ting Lee S., Hsiao E., Roach P., Nottage M., Kirkwood I., Hayne D., Link E., Marusic P., Matera A., Herschtal A., Iravani A., Hicks R.J., Williams S., Murphy D.G., proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in pa-

- tients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020; 395 (10231): 1208–1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
64. Mishra M.V., Aggarwal S., Bentzen S.M., Knight N., Mehta M.P., Regine W.F. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 97 (2): 228–235. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.045.
65. Zechmann C.M., Afshar-Oromieh A., Armor T., Stubbs J.B., Mier W., Hadaschik B., Joyal J., Kopka K., Debus J., Babich J.W., Haberkorn U. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41 (7): 1280–1292. DOI: 10.1007/s00259-014-2713-y.
66. Bruchertseifer F., Kellerbauer A., Malmbeck R., Morgenstern A. Targeted alpha therapy with bismuth-213 and actinium-225: Meeting future demand. *J Label Compd Radiopharm*. 2019; 62: 794–802. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3792>.
67. Aggarwal R., Starzinski S., de Kouchkovsky I., Koshkin V., Bose R., Chou J., Desai A., Kwon D., Kaushal S., Trihy L., Rastogi M., Ippisch R., Aslam M., Friedlander T., Feng F., Oh D., Cheung A., Small E., Evans M., Fong L., Hope T.A. Single-dose 177Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (11): 1266–1276. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00451-5.

Received September 15, 2025; accepted January 22, 2026.

Information about the authors

Baryshnikov Ivan Anatol'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Radiologist, Head of the Radionuclide Diagnostics Department, Nuclear Medicine Center, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: baryshnikovia@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>.

Sychev Petr Vladimirovich, Radiologist, Head of the Nuclear Medicine Center, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: sychevpetr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4661>.

Mayakova Elena Viktorovna, Deputy Director General for Medical Affairs, Chief Physician, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: mayakovaev@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-818X>.

Kaydash Yuliya Aleksandrovna, Radiologist, Head of the Radionuclide Therapy Department, Nuclear Medicine Center, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: kajdashja@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9957-1871>.

Shaydiyarova Ekaterina Leont'evna, Radiologist, Department of Radionuclide Therapy, Center for Nuclear Medicine, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: shajdiyarovael@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6325-378X>.

Belostotskiy Andrey Viktorovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director General, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: vmp@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-3182>.

For citation

Baryshnikov I.A., Sychev P.V., Mayakova E.V., Kaydash Yu.A., Shaydiyarova E.L. Belostotskiy A.V. Luchevaya terapiya kak vozmozhnyy metod povysheniya effektivnosti targetnoy radionuklidnoy terapii pri rake predstatelnoy zhelezy s mnozhestvennym metastaticheskim porazheniem [Radiation therapy as a potential approach to enhancing the efficacy of targeted radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 2: 6–25. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-6-25 (in Russian).