

Альфа-терапия с применением препарата радия-223 хлорида у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к рутинной практике

К.М. Ньюшко¹, Б.Я. Алексеев², В.В. Крылов³, А.Д. Каприн²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы (КРРПЖ) — заболевание с крайне негативным прогнозом. Средняя продолжительность жизни больных даже с применением современных методов лекарственного воздействия составляет 1,5–2 года. У большинства больных КРРПЖ на момент регистрации признаков резистентности к проводимой терапии, направленной на снижение уровня тестостерона, определяются отдаленные метастазы, которые чаще всего выявляют в костях. Костные метастазы у больных КРРПЖ зачастую ухудшают качество жизни за счет наличия болевого синдрома и риска развития костных осложнений, таких как патологические переломы и компрессия спинного мозга. Зачастую не все схемы терапии, направленные на увеличение продолжительности жизни у больных КРРПЖ, являются эффективными. Радиофармтерапия с применением альфа-эмиттера препарата радия-223 хлорида — не только один из способов паллиативного лечения этой когорты пациентов, но и один из наиболее перспективных методов терапии, увеличивающих продолжительность жизни данного тяжелого контингента больных. Как показали результаты крупных рандомизированных исследований, альфа-терапия радием-223 хлоридом приводит к статистически значимому достоверному увеличению общей продолжительности жизни больных, а также существенно улучшает качество жизни пациентов с метастатическим КРРПЖ. В статье представлен обзор литературы с анализом результатов крупных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности данной опции лекарственного воздействия у больных КРРПЖ, а также приведен клинический случай применения этого препарата в реальной клинической практике.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, радиофармтерапия, радий-223 хлорид, костный метастаз, болевой синдром, общая выживаемость

Для цитирования: Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Крылов В.В., Каприн А.Д. Альфа-терапия с применением препарата радия-223 хлорида у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к рутинной практике. Онкоурология 2019;15(4):84–92.

DOI:10.17650/1726-9776-2019-15-4-84-92

Alpha-therapy using radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer. From clinical researches to routine practice

К.М. Nyushko¹, B. Ya. Alekseev², V. V. Krylov³, A. D. Kaprin²

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) has a very negative prognosis. The average life expectancy even using modern treatment methods is 1.5–2 years. When the majority of CRPC patients show signs of resistance to therapy aimed at lowering testosterone levels, distant metastases are often determined in the bones. Bone metastases in CRPC patients often worsen life quality due to pain and risk of bone complications, such as pathological fractures and spinal cord compression. Not all treatment regimens to increase their life expectancy patients are effective. Radiopharmacy using alpha-emitting radium-223 chloride is not only one of the methods of palliative treatment, but also one of the most promising therapies that increase life expectancy of these heavy patients. Results of large randomized trials showed that alpha-therapy with radium-223 chloride leads to a significant increase of the overall life expectancy, and significantly improve the patients' life quality.

The article presents literature review as well as the analysis of the results of large randomized trials, which assess the effectiveness of the therapy in CGRG patients, and a clinical case of its use in real clinical practice.

Key words: castration-resistant prostate cancer, radiopharmacy, radium-223 chloride, bone metastasis, pain, overall survival

For citation: Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Krylov V.V., Kaprin A.D. Alpha-therapy using radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer. From clinical researches to routine practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):84–92. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что, прежде всего, связано с сохраняющимся ростом показателей заболеваемости данной патологией в России и ряде других стран. РПЖ в мире занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости. Так, в мире в 2018 г. зарегистрировано 1 276 106 новых случаев РПЖ и 358 989 летальных исходов от него, что соответствует 7,1% от общего количества случаев заболеваемости всей онкологической патологией и 3,8% от общего числа смертельных исходов [1]. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости среди мужчин после злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов. В 2018 г. в России было зарегистрировано 42 518 новых случаев РПЖ, при этом от данной патологии умерли 13 007 больных. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2018 г. в России составил 41,45 на 100 тыс. населения. За 10 лет прирост показателя заболеваемости составил 57,88% [2].

Как известно, терапевтическая концепция у больных РПЖ определяется распространенностью заболевания. У пациентов с локализованными и местно-распространенными формами основными методами терапии являются радикальная простатэктомия, лучевая терапия и активное наблюдение (отсроченное лечение). Улучшение методов диагностики и внедрение в ряде клиник обязательного определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин пожилого возраста привели к росту частоты выявления данной патологии на начальных стадиях, что расширило показания к применению методов радикального лечения. Тем не менее число больных с впервые выявленными метастатическими формами заболевания остается высоким и достигает 18–20% [2]. Также следует отметить, что при применении радикальных методов терапии у значительного числа больных будет выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания, что потребует назначения дополнительной терапии. Кроме этого, остается высокой частота выявления первичных метастатических форм заболевания, требующих проведения паллиативной гормональной терапии (ГТ) или химиотерапии (ХТ). Приблизительно у трети от общего числа больных в течение года от начала проведения ГТ наблюдается развитие резистентности на первичное гормональное

лечение. Смертность от распространенных форм обычно является результатом резистентности к андрогенной блокаде и развития кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ).

У большинства больных КРРПЖ с помощью различных методов лучевой диагностики подтверждают наличие костных метастазов. Проникая в костную ткань, злокачественные клетки способны уменьшать прочность костей за счет стимуляции процессов резорбции и ремоделирования костной ткани, что зачастую приводит к появлению болей, развитию патологических переломов и других осложнений, которые существенно ухудшают качество жизни больных. Известно, что костные метастазы являются основной причиной нетрудоспособности и смертности среди больных КРРПЖ. Для преодоления резистентности к андроген-депривационной терапии предложены различные методы лечения. Первым лекарственным препаратом, продемонстрировавшим увеличение общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим КРРПЖ, явился доцетаксел. Среди всех пациентов, принимавших участие в исследовании TAX 327, процент проживших 1–3 года в группах лечения доцетакселем в режиме 1 раз в 3 нед и еженедельно составил 18,6 и 16,6% соответственно, в то время как в группе больных, получавших митоксантрон, — только 13,5%. В данном исследовании медиана ОВ в группе больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед, оказалась достоверно выше, чем в группе митоксантрона, и составила 19,2 мес против 16,3 мес ($p = 0,004$) [3, 4].

В дальнейшем были предложены другие препараты ГТ и ХТ 2-й линии, также продемонстрировавшие свою эффективность в увеличении ОВ у больных КРРПЖ. В настоящее время в клинической практике применяются такие препараты, как абиратерон, энзалутамид, кабазитаксел, радий-223 хлорид, которые одобрены FDA (федеральным агентством по контролю над качеством лекарственных препаратов и косметических средств) благодаря проведенным исследованиям III фазы и применяются в США, ряде стран Европы и России [5–8]. Тем не менее не все из этих препаратов доступны во всех лечебных учреждениях нашей страны, а стоимость проводимой терапии с применением данных лекарственных средств остается очень высокой.

В настоящее время в связи с определенными достижениями в области разработки лекарств направленного (таргетного) действия особый интерес представляет применение у больных КРРПЖ с наличием костных очагов поражения радиоизотопного препарата радий-223 хлорид. В основе механизма действия препарата радий-223 хлорид лежит его высокоэнергетическое воздействие на очаги костного поражения альфа-частицами с ультракороткой длиной волны (<100 нм). Этот радиофармпрепарат, занимая схожую позицию в периодической системе Менделеева с кальцием, основным минеральным компонентом костной ткани, имитирует многочисленные особенности данного изотопа, что позволяет ему встраиваться в костную ткань в зонах ее метастатического поражения, подвергающихся ремоделированию, и воздействовать на опухолевые клетки, локализующиеся в очагах костного поражения [9]. Альфа-частицы, образующиеся в процессе радиоактивного распада изотопа радия-223, имеют высокую линейную передачу энергии (5–8 МэВ) и низкую проникающую способность в тканях (дистанция пробега <100 мкм), оказывают выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, связанное с индуцированием двухцепочечных разрывов ДНК. Следует отметить, что при этом не наблюдается существенной гематологической токсичности препарата за счет короткой длины пробега альфа-частиц в тканях [9]. Схематический механизм избирательного накопления изотопа радия-223 в костных очагах поражения и воздействия на опухолевые клетки изображен на рис. 1, 2.

Как продемонстрировали результаты крупных исследований, этот метод таргетного лечения метастазов в костях, увеличивший показатели ОВ и не влияющий на риск гематологических осложнений, является эффективным и безопасным при терапии больных метастатическим КРРПЖ, как до проведения цитотоксической ХТ доцетакселом, так и после нее. В крупном рандомизированном исследовании III фазы ALSYMPCA, результаты которого были представлены на Европейском междисциплинарном онкологическом конгрессе в 2011 г. в Стокгольме, проводили оценку эффективности (в том числе влияния на ОВ) препарата радий-223 хлорид в комбинации со стандартной терапией по сравнению с плацебо. Оценивали также безопасность этого препарата. В исследование включали больных с прогрессирующим, симптоматическим КРРПЖ с наличием более 2 костных метастазов, обнаруженных при остеосцинтиграфии (ОСГ), при отсутствии висцеральных очагов поражения, ранее получавших доцетаксел или имевших противопоказания к его применению. Пациентов слепым методом распределили в группы в соотношении 2:1 для проведения терапии путем введения 6 инъекций радия-223 хлорида в дозе 50 кБк/кг внутривенно

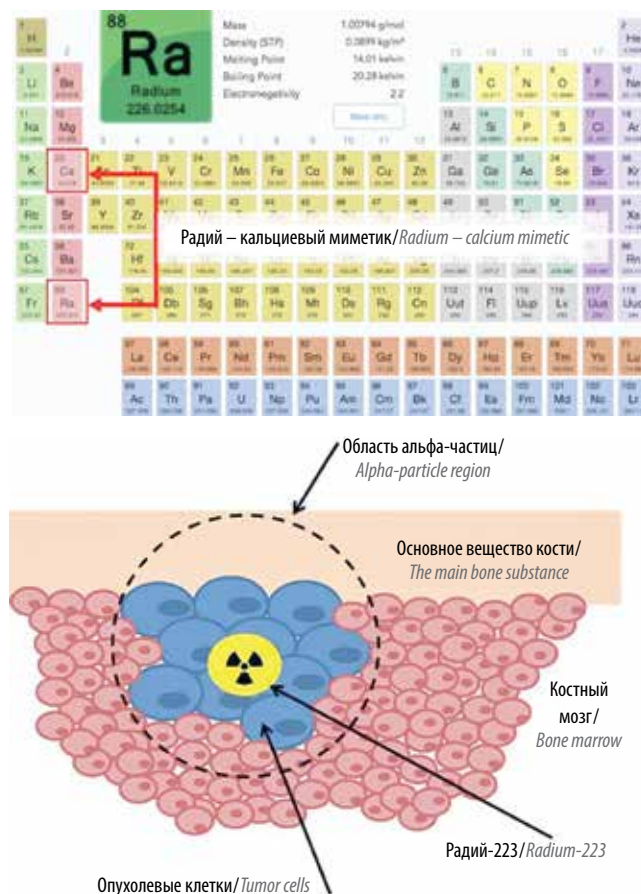


Рис. 1. Механизм накопления препарата радий-223 хлорид в очагах костного поражения, подвергающихся ремоделированию, за счет схожих химических свойств данного элемента с кальцием

Fig. 1. Mechanism of accumulating radium-223 chloride by bone lesions undergoing remodeling, due to its similar chemical properties with calcium

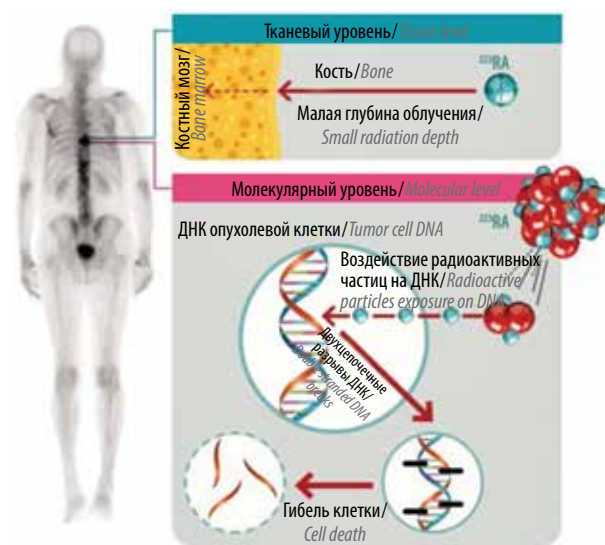


Рис. 2. Схематический механизм действия препарата радий-223 хлорид на опухолевые клетки

Fig. 2. Scheme of radium-223 chloride mechanism of action on tumor cells

1 раз в месяц либо плацебо. За время исследования (с июня 2008 г. по февраль 2011 г.) в него были включены 922 больных (в группу радия-223 — 615, в группу плацебо — 307). Анализ результатов продемонстрировал, что применение препарата радий-223 хлорид привело к достоверному увеличению показателей ОВ (14,0 мес против 11,2 мес для плацебо; отношение рисков 0,70; $p < 0,001$). Также было показано, что эффективность альфа-радиотерапии не зависела от предшествующего назначения доцетаксела. Следует отметить, что в группе больных, получавших радий-223 хлорид, патологические переломы костей, компрессия спинного мозга или необходимость проведения лучевой терапии возникали значительно реже, чем у пациентов контрольной группы. Данный препарат хорошо переносился, отмечена низкая частота встречаемости миелосупрессии (1,8% для нейтропении III–IV степеней по сравнению с 0,8% в группе плацебо) при его применении. Кроме этого, анализ результатов исследования показал, что раннее назначение радия-223 хлорида не лимитирует возможности дальнейшего использования ХТ. После завершения терапии в рамках исследования ALSYMPCA 23% пациентов группы радиотерапии и 21% пациентов группы плацебо получали доцетаксел. Таким образом, препарат радий-223 хлорид, по данным проведенного исследования, достоверно увеличивал показатели ОВ и время до развития первого костного осложнения [10].

В другое международное многоцентровое исследование фазы IIb (iEAP) были включены 839 больных КРРПЖ с 2 и более очагами костного поражения, без висцеральных метастазов. Критерии включения допускали проведение альфа-радиотерапии пациентам без болевого синдрома, имеющим метастатическое поражение лимфатических узлов, ранее получавшим доцетаксел, ингибиторы андрогенного сигнала (абиратерон или энзалутамид), бисфосфонаты или ингибиторы лиганда RANK (деносумаб), а также пациентам, которым проводилась терапия ингибиторами андрогенного сигнала или деносумабом в процессе лечения радием-223 хлоридом. Результаты протокола iEAP соответствовали данным исследования ALSYMPCA. Медиана ОВ в группе радия-223 хлорида составила 16 мес, время до роста основного маркера резорбции костной ткани щелочной фосфатазы — 8 мес, время до прогрессирования уровня ПСА — 4 мес [11].

Тем не менее, несмотря на доказанные преимущества радиофармтерапии с применением радия-223 хлорида, в 2018 г. Европейское общество медицинских онкологов (ESMO) рекомендовало ограничить применение данного альфа-эмиттера, предназначенного для терапии больных метастатическим КРРПЖ с костными метастазами. По мнению членов организации, препарат может быть использован только

после проведения 2 предшествующих линий терапии или же в случае отсутствия возможности получать иное лечение. Кроме этого, в материалах ESMO были отмечены ограничения на применение радия-223 хлорида в комбинации с любыми препаратами системной терапии, кроме аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), и отсутствие рекомендаций к применению данного вида терапии у пациентов без болевого синдрома и при наличии единичных костных очагов поражения. Подобные рекомендательные новшества были связаны с результатами исследования ERA-223, досрочно завершено в ноябре 2017 г. из-за более высокой частоты развития костных осложнений в группе больных, получавших комбинацию абиратерона ацетата с радием-223 хлоридом. Введение данных рекомендаций вызвало критику медицинского научного сообщества: перемещение препарата на 3-ю линию терапии и запрет на большинство комбинаций существенно ограничивали возможности терапевтических опций. Более детальный анализ результатов исследования ERA-223, представленный практически сразу же после принятия ограничительных мер, показал, что общий рост числа костных осложнений возникал не за счет патологических переломов, связанных с прогрессированием заболевания. Увеличение случаев патологических переломов, вероятно, во многом являлось следствием снижения плотности костной ткани на фоне длительного использования преднизолона, который пациенты применяли в качестве препарата для снижения рисков развития побочных эффектов абиратерона. Этот факт подтвердил необходимость применения остеомодифицирующих агентов у больных КРРПЖ с костными метастазами и не исключал возможности использования радия-223 хлорида вместе с другими препаратами, в том числе с ингибиторами андрогенового сигнала [12]. Подтверждением этих данных стало исследование PEACE III, представленное в 2019 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO). В этом исследовании больные метастатическим КРРПЖ принимали энзалутамид с радием-223 хлоридом либо в виде монотерапии как в сочетании с остеомодифицирующими агентами, так и без них. Предварительный анализ результатов данного исследования показал, что в подгруппе больных, принимающих золедроновую кислоту или деносумаб в комбинации с радием-223 хлоридом и энзалутамидом, риск развития патологических переломов и других костных осложнений был крайне низким [13]. Как продемонстрировали подгрупповые анализы результатов исследований PEACE III и ERA-223, терапия радием-223 хлоридом хорошо сочетается с остеомодифицирующими агентами и должна проводиться в комбинации с приемом данных

препаратов. Было показано, что как деносумаб, так и золедроновая кислота снижают риск развития костных переломов и компрессии спинного мозга, при этом деносумаб является более эффективным [12, 13]. Оптимальная последовательность назначения указанных лекарственных средств пока остается неясной, однако они совершенно точно должны быть применены для профилактики переломов у пациентов, получающих альфа-терапию. Эмпирически отмечается, что начинать прием остеомодифицирующих агентов следует за месяц до введения первой дозы радия-223 хлорида.

Таким образом, результаты многочисленных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность радиофармтерапии с применением радия-223 хлорида. Подгрупповые анализы результатов крупных рандомизированных протоколов подтвердили, что эффективность альфа-радиотерапии не зависела от предшествующего назначения доцетаксела [14]. Кроме этого, преимущество в увеличении ОВ и снижении частоты развития костных осложнений при терапии радием-223 хлоридом отмечено у больных вне зависимости от степени выраженности болевого синдрома и распространенности заболевания, т.е. пользу от данной терапии имели больные во всех подгруппах [15]. Длительность лечения радием-223 хлоридом также оказывала статистически значимое влияние на показатели выживаемости больных метастатическим КРРПЖ. Так, ОВ была достоверно выше у пациентов, получивших ≥ 5 инъекций радия-223 хлорида, по сравнению с больными, которым было выполнено < 5 введений препарата (17,9 и 6,2 мес соответственно; $p < 0,0001$) [16]. Фактором благоприятного прогноза ОВ при проведении радиофармтерапии радием-223 хлоридом являлось снижение уровня щелочной фосфатазы к 12-й неделе терапии (отношение рисков 0,45; 95% доверительный интервал 0,34–0,61; $p < 0,001$), при этом динамика уровня ПСА на фоне проводимого лечения не оказывала значимого влияния на выживаемость больных [17]. Помимо статистически значимого увеличения показателей ОВ радий-223 хлорид обеспечивал значимое улучшение качества жизни пациентов [18]. Достоверно меньшей доле больных из группы радиотерапии потребовалась госпитализация по сравнению с когортой больных, которые получали плацебо и кастрационную терапию (37,0 и 45,5% соответственно; $p = 0,016$) [18]. Токсичность проводимой радиофармтерапии с применением радия-223 хлорида была удовлетворительной, с минимальной частотой развития гематологических побочных эффектов независимо от предшествующего назначения доцетаксела [10, 14].

Далее приводим клинический случай, иллюстрирующий возможности альфа-терапии радием-223 хлоридом из реальной клинической практики.

Клинический случай

Больной В., 66 лет, обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена в марте 2015 г., когда при обследовании по месту жительства было отмечено повышение уровня ПСА до 21,3 нг/мл. Было рекомендовано проведение контрольного анализа на ПСА и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. При контрольном обследовании через 2 нед уровень ПСА составил 22,4 нг/мл, по данным МРТ в апексе предстательной железы справа отмечался суспензионный очаг PI-RADS 4 размером до 1,3 мм с признаками распространения изменений за пределы капсулы железы. Больному было рекомендовано проведение биопсии предстательной железы. По данным гистологического исследования биопсийного материала выявлена ацинарная аденокарцинома 8 (4 + 4) баллов по шкале Глисона в 11 из 12 биоптатов, занимающая от 75 до 100% площади биопсийных столбиков с перинеуральной инвазией. Проведено комплексное радиологическое обследование. По данным МРТ органов малого таза, сканирования костей, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и органов брюшной полости (ОБП) отдаленных метастазов не выявлено. Установлен клинический диагноз: РПЖ III стадии cT3aNxM0. Больному предложены варианты лечения: гормонотерапия или хирургическое лечение. Пациент предпочел хирургический вариант лечения. При дополнительном обследовании анестезиологических противопоказаний к операции не выявлено. В мае 2015 г. больному была выполнена радикальная простатэктомия, с учетом наличия высокого риска прогрессирования заболевания одномоментно проведена расширенная тазовая лимфаденэктомия (рис. 3).

Результат планового морфологического исследования операционного материала: во всех зонах обеих долей предстательной железы — ацинарная аденокарцинома 8 (4 + 4) баллов по шкале Глисона с выходом за капсулу железы и инвазией в семенные пузырьки. По краю резекции опухолевого роста нет. В 9 из 29 удаленных лимфатических узлов — метастазы опухоли аналогичного строения. Таким образом, у больного установлен патоморфологический диагноз: РПЖ IV стадии pT3bN1M0 (метастазы в тазовых лимфатических узлах). С учетом гистологического заключения больному рекомендована ГТ аналогами ЛГРГ на протяжении 9 мес после операции. В феврале 2016 г., через 9 мес после радикальной простатэктомии уровень ПСА составил 0,1 нг/мл на фоне проводимой кастрационной терапии аналогами ЛГРГ. С учетом низких значений ПСА ГТ отменена, рекомендованы проведение терапии в интермиттирующем режиме и контроль уровня ПСА каждые 3 мес.

В августе 2016 г., через 6 мес после отмены ГТ аналогами ЛГРГ у пациента был отмечен рост уровня ПСА до 3,5 нг/мл. По данным комплексного радиологического обследования (МРТ органов малого таза, КТ ОБП и ОГК, ОСГ) обнаружено 2 метастатических очага в костях



Рис. 3. Объем выполненной тазовой лимфаденэктомии при проведении хирургического лечения у больного раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования

Fig. 3. The volume of pelvic lymphadenectomy performed during surgery in a patient with high-risk prostate cancer

таза. Больному возобновлена ГТ аналогами ЛГРГ. В ноябре 2016 г. отмечен рост уровня ПСА на фоне продолжающейся ГТ аналогами ЛГРГ. При контрольном обследовании уровень тестостерона составил 18 нг/дл, уровень ПСА — 15,9 нг/мл. По данным радиологического обследования отмечено появление новых очагов в костях (позвоночный столб, грудина). По результатам КТОГК и ОБП выявлены метастазы в ретроперитонеальных лимфатических узлах. Зарегистрирована кастрационно-рефрактерная фаза заболевания. С декабря 2016 г. больному назначена терапия препаратом абиратерон в дозе 1000 мг/сут в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут на фоне продолжения кастрационной терапии аналогами ЛГРГ. Дополнительно рекомендована терапия деносумабом, препаратами кальция с витамином D₃. Уровень ПСА через 3 мес от начала терапии абиратероном составил 3,7 нг/мл, отмечены положительная динамика по данным радиологического обследования в виде уменьшения размеров метастатических очагов в лимфатических узлах, снижение интенсивности захвата радиофармпрепарата в костях.

В июле 2017 г. у пациента отмечен рост уровня ПСА на фоне терапии абиратероном до 122 нг/мл. По данным ОСТ зарегистрировано множественное метастатическое поражение костей (появление новых очагов по сравнению с исследованием от ноября 2016 г.). В связи с прогрессированием заболевания дальнейшая терапия абиратероном признана нецелесообразной. Больному предложено проведение цитотоксической ХТ доцетакселом, однако от данного вида лечения пациент отказался. С учетом этого факта больному в августе 2017 г. рекомендована терапия препаратом энзалутамид на фоне продолжения кастрационной терапии аналогами ЛГРГ и инъекций деносумаба. В сентябре 2017 г. на фоне

терапии энзалутамидом наблюдалось снижение уровня ПСА до 87 нг/мл. Лечение энзалутамидом больной продолжал до апреля 2019 г., уровень ПСА при этом снизился до 56 нг/мл.

В апреле 2019 г. у пациента вновь был отмечен рост уровня ПСА до 524 нг/мл на фоне терапии энзалутамидом, появился болевой синдром (боли в костях таза). В связи с прогрессированием заболевания терапия энзалутамидом отменена в апреле 2019 г. Больному повторно рекомендована ХТ доцетакселом, от которой он в очередной раз категорически отказался. С учетом данного факта, а также наличия множественного метастатического поражения костей и болевого синдрома больному предложено проведение терапии препаратом радий-223 хлорид (Ксофиго) в г. Обнинск. Перед началом радиотерапии пациенту было проведено комплексное радиологическое обследование, включая КТОГК, ОБП, МРТ органов малого таза, ОСТ, по данным которого висцеральных метастазов не обнаружено. Определяются множественное метастатическое поражение костей (мультискан) и метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (рис. 4). Уровень ПСА в мае 2019 г. составил 636 нг/мл.

Больному запланировано проведение альфа-радиофармтерапии радием-223 хлоридом в стандартной дозе 55 кБк/кг. Пациенту проведен 1-й курс системной радионуклидной терапии 07.06.2019: радий-223 хлорид (Ксофиго) вводили внутривенно струйно из расчета 55 кБк/кг, масса тела больного 80 кг (общая доза 4400 кБк). Уровень ПСА после 1-го курса терапии составил 654 нг/мл. Больному проведен 2-й курс терапии 05.07.2019 (общая доза 4400 кБк). Уровень ПСА после 2-го курса — 927 нг/мл. После 1-го курса больной отметил значимое клиническое улучшение самочувствия — исчез болевой синдром, пациент отказался от приема анальгетиков. Проведен

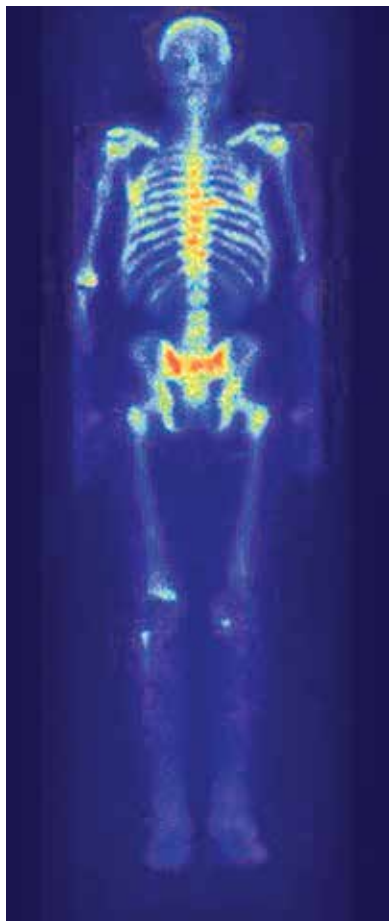


Рис. 4. Результат остеосцинтиграфии больного В. до начала терапии радием-223 хлоридом. Определяется множественное метастатическое поражение костей

Fig. 4. Osteoscintigraphy of patient V. before radium-223 chloride therapy. Multiple metastatic bone lesions determined

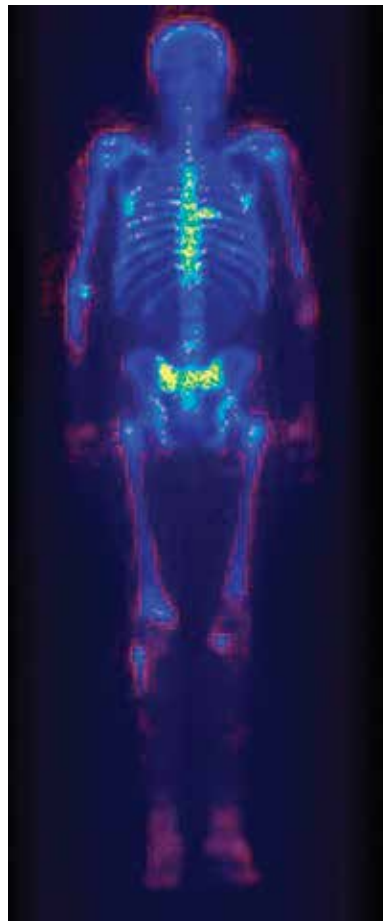


Рис. 5. Результат остеосцинтиграфии больного В. после терапии радием-223 хлоридом. Определяется положительная динамика на фоне лечения

Fig. 5. Patient V.'s osteoscintigraphy after radium-223 chloride therapy. There are positive changes after treatment

3-й курс альфа-радиотерапии 02.08.2019 (общая доза 4400 кБк). Уровень ПСА после 3-го курса составил 1065 нг/мл. Больному проведен 4-й курс терапии 30.08.2019 (общая доза 4400 кБк). Уровень ПСА – 1686 нг/мл. Проведен 5-й курс терапии 27.09.2019 (общая доза 4400 кБк). На данном этапе отмечено снижение уровня ПСА до 942 нг/мл. Наконец, 28.10.2019 проведен 6-й курс терапии (общая доза 4400 кБк). Наблюдалось дальнейшее снижение уровня ПСА до 875 нг/мл. Общее самочувствие больного на фоне терапии радием-223 хлоридом оставалось удовлетворительным, побочных реакций со стороны костного мозга по результатам лабораторных анализов не наблюдалось, никакой дополнительной корректирующей терапии не потребовалось.

Таким образом, на фоне проводимой терапии радием-223 хлоридом, несмотря на изначальный рост уровня ПСА, у больного отмечена редукция болевого синдрома. Кроме этого, наблюдалось снижение уровня щелочной фосфатазы с 278 Ед/л до начала терапии до 111 Ед/л

к 6-му курсу лечения. По данным ОСГ отмечена выраженная положительная динамика (рис. 5). В настоящее время самочувствие больного удовлетворительное, болевой синдром отсутствует. Уровень ПСА от 06.11.2019 составил 952 нг/мл. Больной в настоящее время получает только аналоги ЛГРГ и деносумаб. Планируется начало ХТ доцетакселом через 1–2 мес.

Таким образом, результаты крупных исследований, а также многочисленных клинических наблюдений демонстрируют, что новый вид радиофармтерапии с применением альфа-эмиттера препарата радий-223 хлорид является эффективным не только в когорте больных, уже получивших цитотоксическую ХТ, но и до применения доцетаксела. Эффективность проводимого лечения заключается не только в облегчении симптомов болезни и паллиативном эффекте, но и в увеличении общей продолжительности жизни больных, что является концептуально важным при планировании последовательности лечения у больных метастатическим КРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
- Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
- Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
- de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
- Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
- Wissing M.D., van Leeuwen F.W., van der Pluijm G., Gelderblom H. Radium-223 chloride: extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. *Clin Cancer Res* 2013;19(21):5822–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1896.
- Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Saad F., Carles J., Gillesen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
- Smith M.R. ERA 223: A phase 3 trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with mCRPC. *ESMO Congress Oct 19–23, 2018, Munich, Germany*; 2018.
- Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: First U.S. Experience from an expanded access program. *Oncologist* 2018;23(2):193–202. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0413.
- Hoskin P., Sartor O., O’Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
- Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol* 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.
- Saad F., Keizman D., O’Sullivan J.M. et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl 15):5082. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5082.
- Sartor A.O., Amariglio R., Wilhelm S. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol* 2013;31:5080.
- Nilsson S., Cislo P., Sartor O. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27(5):868–74. DOI: 10.1093/annonc/mdw065.

Вклад авторов

К.М. Ньюшко: написание текста;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;
В.В. Крылов: получение данных для анализа;
А.Д. Каприн: обзор публикаций по теме статьи.

Authors’ contributions

K.M. Nyushko: article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the research design;
V.V. Krylov: obtaining data for analysis;
A.D. Kaprin: reviewing of publications of the article’s theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.М. Ньюшко/K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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

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

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 30.10.2019. **Принята к публикации:** 02.12.2019.
Article submitted: 30.10.2019. **Accepted for publication:** 02.12.2019.