

Радия хлорид [223Ra] в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости

Рекомендации по клиническому применению

Т.Ю. Кочетова¹, В.В. Крылов¹, К.М. Петросян¹, О.Б. Карякин¹, В.А. Бирюков¹, Б.Я. Алексеев²,
В.Б. Матвеев³, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Татьяна Юрьевна Кочетова tat_mail@inbox.ru

Ранее применявшиеся радиофармацевтические препараты для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости были позиционированы как средства для подавления болевого синдрома, снижения потребления анальгетиков и улучшения качества жизни. Они использовались, как правило, в виде однократных введений при прогрессирующем болевом синдроме. Радия хлорид [223Ra] зарегистрирован для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с множественными метастазами в кости без висцеральных метастазов. В ходе исследования ALSYMPCA было показано достоверное увеличение показателей общей выживаемости в группе больных, получающих препарат радия хлорид [223Ra], по сравнению с группой плацебо, что стало основанием для регистрации препарата, а также для внесения этого метода лечения в клинические рекомендации профессиональных ассоциаций в различных странах мира. Оценка качества жизни, влияния радия хлорида [223Ra] на выраженность болевого синдрома, динамику опухолевых и биохимических маркеров и время до первого ассоциированного со скелетом осложнения были вторичными конечными точками в исследовании ALSYMPCA. Таким образом, основной целью терапии радия хлоридом [223Ra] является продление жизни пациентов, лечение может назначаться как при наличии болевого синдрома, так и при его отсутствии. Эти данные послужили основанием для широкого применения радия хлорида [223Ra] в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, исследование III фазы ALSYMPCA, хлорид радия [223Ra], радий-223

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Петросян К.М. и др. Радия хлорид [223Ra] в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Рекомендации по клиническому применению. Онкоурология 2020;16(1):114–23.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-114-123



Radium chloride [223Ra] for patients with prostate cancer and skeletal metastases. Clinical recommendations

T. Yu. Kochetova¹, V. V. Krylov¹, K. M. Petrosyan¹, O. B. Karyakin¹, V. A. Biryukov¹, B. Ya. Alekseev²,
V. B. Matveev³, S. A. Ivanov¹, A. D. Kaprin²

¹A.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;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Radiopharmaceuticals previously used to treat patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer and skeletal metastases were positioned as means to suppress pain, reduce analgesics consumption and improve the quality of life. They were usually administered once in case of progressive pain syndrome. Radium chloride [223Ra] is registered to treat patients with castrate-resistant prostate cancer and multiple skeletal metastases, but without visceral metastases. The ALSYMPCA study showed a significantly increased overall survival in the group receiving radium chloride [223Ra] compared with placebo. This became the basis to register the drug, as well as to include the treatment into the clinical guidelines of professional associations in various countries of the world. The secondary endpoints of the ALSYMPCA study were evaluation of the quality of life, the influence of radium chloride [223Ra] on pain severity, the dynamics of tumor and biochemical markers, and the time to the first skeleton associated complication. Thus, the main goal of radium chloride [223Ra] therapy is to prolong patients' life, and it can be prescribed to those with or without pain syndrome. The data served as the basis for widespread use of radium chloride [223Ra] to treat patients with castrate-resistant prostate cancer and skeletal metastases.

Key words: metastatic castrate-resistant prostate cancer, phase III ALSYMPCA study, radium chloride [223Ra], radium-223

For citation: Kochetova T. Yu., Krylov V. V., Petrosyan K. M. et al. Radium chloride [223Ra] for patients with prostate cancer and skeletal metastases. Clinical recommendations. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):114–23. (In Russ.).

Общие положения

Радия хлорид [223Ra] является химическим аналогом ионов кальция и конкурентно связывается с гидроксипатитами кости. Это свойство дает возможность использования радия хлорида [223Ra] в качестве остеотропного радиофармацевтического препарата (РФП) при наличии патологических процессов в костной ткани, сопряженных с повышенной минерализацией кости [1]. При раке предстательной железы (РПЖ) кости являются основной локализацией отдаленных метастазов. Эти метастазы, как правило, могут локализоваться во всех отделах скелета, также они обычно имеют выраженный остеобластический компонент. Эти особенности дали основание предполагать наличие высокой терапевтической эффективности радия хлорида [223Ra] у пациентов с множественными метастазами в кости [2]. Эффективность радия хлорида [223Ra] в лечении больных кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ) с костными метастазами подтверждена результатами рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований. В России радия хлорид [223Ra] применяется с 2013 г., наша страна принимала участие в 3 международных клинических исследованиях, что стало основанием для регистрации препарата для рутинного применения. В настоящее время накоплен достаточный клинический опыт использования радия хлорида [223Ra] для лечения больных КРРПЖ с метастазами в кости, увеличивается количество центров, применяющих данный вид лечения. Материалы статьи основаны на систематизированном обзоре отечественного и зарубежного опыта использования радия хлорида [223Ra] для лечения КРРПЖ с метастазами в кости [3].

Цели терапии радия хлоридом [223Ra]

Ранее применявшиеся РФП для лечения больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) с метастазами в кости были позиционированы как средства для подавления болевого синдрома, снижения потребления анальгетиков и улучшения качества жизни. Они использовались, как правило, в виде однократных введений при прогрессирующем болевом синдроме. Терапия радия хлоридом [223Ra] была организована по иному принципу и предназначалась не только для контроля над болью, но и для увеличения показателей выживаемости. Основной целью международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования ALSYMPCA была оценка влияния терапии радия хлоридом [223Ra] на общую выживаемость (ОВ)

пациентов с мКРРПЖ и множественными метастазами в кости (≥ 2 метастатических очагов в костях). В ходе исследования было показано достоверное увеличение ОВ в группе больных, получающих лечебный препарат, по сравнению с группой плацебо, что стало основанием для регистрации препарата, а также для внесения этого метода терапии в клинические рекомендации профессиональных ассоциаций в различных странах мира. Оценка качества жизни, влияния радия хлорида [223Ra] на выраженность болевого синдрома, динамику опухолевых и биохимических маркеров и время до первого ассоциированного со скелетом осложнения были вторичными точками в исследовании [4]. Таким образом, основной целью лечения радия хлоридом [223Ra] является продление жизни пациентов и может назначаться как при наличии болевого синдрома, так и при его отсутствии [5].

Место радия хлорида [223Ra] в лечении рака предстательной железы

Радия хлорид [223Ra] зарегистрирован для лечения пациентов с КРРПЖ с множественными метастазами в кости без висцеральных метастазов [6–8]. В исследовании ALSYMPCA было показано положительное влияние радия хлорида [223Ra] на показатели ОВ больных КРРПЖ с множественными метастазами в кости (увеличение ОВ на 3,6 мес по сравнению с плацебо). Также в исследовании продемонстрированы увеличение показателей качества жизни пациентов, значительное снижение показателей болевого синдрома и потребности в обезболивающих препаратах [3]. Применение радия хлорида [223Ra] позволило увеличить время до первого ассоциированного со скелетом осложнения (патологические переломы, потребность в дистанционной лучевой терапии, симптомы компрессии спинного мозга) [9]. Преимущество применения радия хлорида [223Ra] наблюдалось практически во всех подгруппах пациентов независимо от количества предшествующих линий терапии, наличия химиотерапии в анамнезе, степени выраженности болевого синдрома и распространенности поражения скелета [4]. Единственным исключением стала подгруппа с ограниченным поражением скелета, менее 6 очагов по данным остеосцинтиграфии. Эти данные послужили основанием для широкого применения радия хлорида [223Ra] в лечении больных КРРПЖ с метастазами в кости.

Наряду с доказанной эффективностью терапии радия хлоридом [223Ra] остается неясной схема

оптимальной последовательности его применения с другими методами лечения, такими как химиотерапия (доцетаксел и кабацитаксел), гормональная терапия (абиратерона ацетат и энзалутамид). Также нет достаточных данных о результатах комбинированного лечения [10].

Радия хлорид [223Ra] и стандартная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости

К стандартной терапии КРРПЖ с метастазами в кости относят пожизненное поддержание кастрационного уровня тестостерона, применение бисфосфонатов/деносуема и дистанционной лучевой терапии на отдельные костные очаги [11]. Общеизвестно, что кастрационный уровень тестостерона является основой успеха любого из применяемых методов лечения. Кастрационный уровень тестостерона — обязательное условие всех клинических исследований [2]. Таким образом, при наступлении фазы кастрационной резистентности андроген-депривационная терапия должна быть продолжена. Деносумаб и бисфосфонаты применяются для профилактики ассоциированных со скелетом осложнений у больных КРРПЖ [11]. При анализе данных субпопуляций больных в исследовании ALSYMPCA было выявлено меньшее количество ассоциированных со скелетом осложнений в группе пациентов, получавших радия хлорид [223Ra] вместе с бисфосфонатами или деносумабом, по сравнению с больными, получавшими только радия хлорид [223Ra]. Различий в показателях ОБ между этими группами не выявлено. В процессе наблюдения за больными, участвовавшими в исследовании ALSYMPCA, было показано, что применение дистанционной лучевой терапии в лечении больных с симптомными метастазами в костях не увеличило количество гематологических и других осложнений терапии радия хлоридом [223Ra]. Таким образом, не выявлено ограничений по применению стандартных методов лечения КРРПЖ с использованием радия хлорида [223Ra]: необходимо поддержание кастрационного уровня тестостерона, при отсутствии противопоказаний применение бисфосфонатов или деносуема для снижения риска развития симптоматических скелетных событий, при необходимости допустимо сочетанное лечение с дистанционной лучевой терапией на симптомные очаги в костях [12].

Химиотерапия в комбинации с радия хлоридом [223Ra]

Одновременное применение радия хлорида [223Ra] и химиотерапии (доцетаксел) пока не рекомендовано, в настоящее время идет исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности данной комбинации [13]. Имеются исследования I—II фаз, результаты которых показали отсутствие выраженной миелотоксичности при одновременном применении

химиотерапии и радия хлорида [223Ra], а также положительное влияние этой комбинации на время до первого ассоциированного со скелетом осложнения и на биохимические показатели (нормализация уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) чаще наблюдалась в группе комбинированного лечения по сравнению с группой монотерапии доцетакселом) [14]. Тем не менее такая комбинация остается предметом исследований и пока не рекомендована для применения в широкой клинической практике [13].

Гормонотерапия в комбинации с радия хлоридом [223Ra]

Абиратерона ацетат (с преднизолоном) в комбинации с радия хлоридом [223Ra]. Результаты исследования ERA показали, что монотерапия абиратерона ацетатом с преднизолоном имеет преимущества в профиле безопасности перед комбинированным лечением радия хлоридом [223Ra] и абиратерона ацетатом с преднизолоном у больных КРРПЖ с невыраженным болевым синдромом. В этом исследовании продемонстрировано парадоксальное увеличение количества ассоциированных со скелетом осложнений в группе комбинированного лечения (увеличение риска развития патологических переломов), а также отсутствие преимуществ в показателях ОБ. Таким образом, в настоящее время не рекомендовано начинать терапию комбинацией радия хлорида [223Ra] и абиратерона ацетата с преднизолоном.

Энзалутамид в комбинации с радия хлоридом [223Ra]. В исследованиях II фазы комбинированного применения радия хлорида [223Ra] и энзалутамида не было показано значимого увеличения количества нежелательных явлений, преимущества в показателях ОБ были минимальны; исследования III фазы продолжаются [15]. Исследования комбинации энзалутамида с радия хлоридом [223Ra] продолжаются [16].

Оптимальная последовательность применения современных методов лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Характерной особенностью клинических исследований новых препаратов для лечения КРРПЖ является наличие большого количества крупных рандомизированных исследований с высокой степенью доказательности. Однако в большинстве из них проводится сравнение исследуемого препарата с плацебо. Исследований, которые могли бы оценить преимущества той или иной последовательности назначения определенных методов лечения или непосредственно сравнить результаты применения новых методов лечения КРРПЖ, крайне мало. Теоретически необходимо стремиться к тому, чтобы пациент последовательно получил все возможные методы лечения [17].

Анализ отдаленных результатов исследования ALSYMPCA показал, что применение химиотерапии

у пациентов, ранее получавших радия хлорид [223Ra], не сопряжено с дополнительным риском осложнений, также безопасно использование радия хлорида [223Ra] после лечения доцетакселом. Есть данные о том, что риск гематологических осложнений, таких как анемия и тромбоцитопения, на фоне применения радия хлорида [223Ra] выше в группе пациентов, у которых подобные нежелательные явления были зафиксированы ранее на фоне проводимой химиотерапии.

Следует отметить, что радия хлорид [223Ra], в отличие от химиотерапии, рекомендован только для больных КРРПЖ с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов, при этом в процессе прогрессирования заболевания у пациентов нередко может иметь место прогрессирование в висцеральные органы. Таким образом, назначение радия хлорида [223Ra] до химиотерапии может дать возможность оставить химиотерапию для лечения пациентов на более поздних стадиях РПЖ после прогрессирования во внутренние органы, в то время как химиотерапия на первом этапе может лишить пациента возможности использования одной из линий терапии (радия хлоридом [223Ra]) при прогрессировании заболевания [18].

Что касается гормонотерапии, оптимальная последовательность назначения препаратов также не определена, но есть данные о перекрестной резистентности к новым гормональным препаратам. Таким образом, в случае развития резистентности к абиратерона ацетату или энзалутамиду целесообразнее перейти на лечение радия хлоридом [223Ra] или доцетакселом, чем поменять гормональный препарат. Этот тезис, однако, нуждается в проверке, в настоящее время ведутся клинические исследования [16].

Вопрос о возможности использования радия хлорида [223Ra] в 1-й линии терапии КРРПЖ остается открытым. В группе пациентов с ограниченным поражением скелета (менее 6 очагов), вероятно, следует предпочесть один из вариантов гормонотерапии или химиотерапию, так как преимуществ в показателях выживаемости больных, получавших радия хлорид [223Ra], не выявлено. Во всех остальных группах можно применять как радия хлорид [223Ra], так и другие методы лечения.

После публикации предварительных результатов исследования ERA сложилось мнение о том, что лечение радия хлоридом [223Ra] необходимо отложить на 2-ю, 3-ю линии терапии, хотя данный тезис напрямую не связан с результатами каких-либо исследований. С другой стороны, раннее назначение радия хлорида [223Ra] позволяет пациентам получить максимальное количество линий терапии, так как после возникновения прогрессирования во внутренние органы на фоне любого из применяемых методов лечения использование радия хлорида [223Ra] становится неактуальным [15].

Таким образом, выбор между радия хлоридом [223Ra] и гормонотерапией в 1-й линии лечения

больных КРРПЖ с метастазами в кости остается индивидуальным и во многом зависит от конкретной клинической ситуации, выраженности болевого синдрома, сопутствующих заболеваний, доступности препаратов. Если ранее применялся абиратерона ацетат или энзалутамид, целесообразнее рассмотреть назначение радия хлорида [223Ra], чтобы избежать явления перекрестной резистентности при переходе между линиями гормонотерапии. Раннее применение химиотерапии наиболее целесообразно при прогрессировании в висцеральные органы, может быть предпочтительным при быстром времени удвоения уровня простатического специфического антигена (ПСА) (менее чем за 6 мес), коротком периоде эффективности андроген-депривационной терапии (менее 12 мес), повышенном уровне лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и значительном поражении лимфатических узлов, а также при наличии местно-распространенного процесса. Откладывание лечения радия хлоридом [223Ra] лишает часть пациентов одной из терапевтических возможностей из-за повышенного риска прогрессирования во внутренние органы у больных с длительным анамнезом кастрационной резистентности, прошедших 2–3 линии терапии [19].

Показания к лечению радия хлоридом [223Ra]

Имеются данные III фазы исследований эффективности и безопасности радия хлорида [223Ra] в лечении больных КРРПЖ с множественными метастазами в кости. Исследования применения этого препарата при других онкологических заболеваниях продолжаются. В настоящее время радия хлорид [223Ra] рекомендован только для лечения больных РПЖ [13]. Что касается больных с впервые выявленным (гормонозависимым) РПЖ с метастазами в кости, то в большинстве случаев своевременное применение гормонального лечения (в монорежиме или в сочетании с химиотерапией) дает выраженный положительный и достаточно стойкий эффект [2]. Эффективность и безопасность радия хлорида [223Ra] исследованы только у больных мКРРПЖ с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов, препарат рекомендован только для этой категории пациентов. Наличие множественных (более 2) метастазов в кости должно быть подтверждено данными не только структурно-анатомических исследований (рентгенографии, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)), но и молекулярно-метаболической визуализации (остеосцинтиграфии), поскольку механизм действия радия хлоридом [223Ra] основан на том же принципе, что и остеосцинтиграфия. С учетом цели терапии радия хлоридом [223Ra] лечение может назначаться даже при отсутствии болевого синдрома [13].

Противопоказания к лечению радия хлоридом [223Ra]

Радия хлорид [223Ra] противопоказан к применению при гиперчувствительности к действующему веществу или к любому компоненту препарата, а также для использования в возрасте до 18 лет (безопасность применения радия хлорида [223Ra] у детей не изучалась) [20].

По сравнению с другими остеотропными лекарственными РФП радия хлорид [223Ra] обладает минимальным влиянием на кроветворение, тем не менее неудовлетворительная функция костного мозга является противопоказанием к терапии этим препаратом. Перед началом лечения и перед каждым из 6 циклов необходимо выполнять общий анализ крови [21]. Перед 1-м введением радия хлорида [223Ra] гематологические показатели должны быть следующими:

- абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5$ тыс/мкл;
- количество тромбоцитов ≥ 100 тыс/мкл;
- уровень гемоглобина ≥ 100 г/л.

Перед 2-м и последующими введениями радия хлорида [223Ra] гематологические показатели должны быть следующими:

- абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,0$ тыс/мкл;
- количество тромбоцитов ≥ 50 тыс/мкл.

Безопасность препарата в группе пациентов с нарушением функции печени не изучалась, тем не менее в клинических исследованиях повышение уровня трансаминаз в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы являлось критерием исключения. Таким образом, применение препарата в этой группе пациентов не рекомендуется.

Радия хлорид [223Ra] противопоказан при тяжелых заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, так как препарат выводится через кишечник и теоретически может вызвать обострение данных заболеваний [20].

К общим противопоказаниям также относятся:

- тяжелое общее состояние пациента (статус по шкале Карновского 50 % и ниже);
- прогноз продолжительности жизни < 6 мес;
- патологический перелом позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга;
- наличие внекостных метастазов, метастазов в висцеральные органы и головной мозг, крупных метастазов в лимфатические узлы размером ≥ 5 см в максимальном измерении;
- любые острые состояния или обострения хронических заболеваний, требующие срочного медицинского вмешательства [21].

Применение радия хлорида [223Ra] у особых групп пациентов

Пациенты со сниженной функцией почек. В исследованиях III фазы не наблюдалось значимых различий в безопасности и эффективности терапии радия

хлоридом [223Ra] у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 50–80 мл/мин). Нет данных о применении препарата при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Поскольку выведение радия хлорида [223Ra] через почки является незначительным, считается, что нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику препарата, коррекция активности в этой группе пациентов не требуется [20].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями. Препарат радия хлорид [223Ra] вводится внутривенно, быстро элиминируется из системного кровотока, фиксируясь в поврежденной костной ткани, выводится преимущественно через кишечник. В костной ткани препарат образует комплексное соединение с гидроксиапатитами кости и таким образом оказывает избирательное действие на костную систему. В организме пациента препарат не метаболизируется, химически инертен, практически не обладает аллергизирующим потенциалом. Таким образом, радия хлорид [223Ra] может безопасно применяться при наличии различных хронических заболеваний вне обострения (за исключением заболеваний кишечника), в том числе сердечно-сосудистых, аутоиммунных, бронхолегочных заболеваний, сахарного диабета [21].

Пациенты с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Наличие злокачественных заболеваний в анамнезе не является противопоказанием к назначению радия хлорида [223Ra]. При наличии 2 злокачественных заболеваний и признаков прогрессирующего метастатического процесса в костной системе (появления новых очагов по данным остеосцинтиграфии) или устойчивого роста уровня ПСА на фоне кастрационного уровня тестостерона назначение радия хлорида [223Ra] является целесообразным, морфологическая верификация костных метастазов не требуется. При КРРПЖ с множественными метастазами в кости и другом онкологическом заболевании, требующем активной терапии, вопрос выбора метода лечения должен решаться индивидуально с учетом конкретной клинической ситуации [20].

Отбор пациентов для терапии радия хлоридом [223Ra]

Радия хлорид [223Ra] показан для терапии пациентов с мКРРПЖ с множественными метастазами в кости без висцеральных метастазов. Таким образом, перед лечением необходимо убедиться в том, что имеет место кастрационно-резистентная форма заболевания: рост уровня ПСА (необходимо проведение 3 анализов, демонстрирующих рост уровня ПСА, при кастрационном уровне тестостерона, уровень ПСА перед началом терапии ≥ 5 нг/мл) или появление новых очагов в костях на фоне адекватной андроген-депривационной терапии (при любых значениях уровня ПСА) [22]. Наличие множественных (более 2) очагов в костях

может быть подтверждено рентгенологически (КТ) или по данным МРТ. Данные остеосцинтиграфии имеют принципиальное значение при назначении радия хлорида [^{223}Ra], так как именно это исследование позволяет наиболее точно предсказать распределение препарата в теле пациента. В случае, когда по данным остеосцинтиграфии наличие множественных метастазов в кости КРРПЖ не подлежит сомнению, дополнительное назначение КТ или МРТ не требуется [23].

Также пациент должен быть обследован на предмет наличия внекостных метастазов. Минимальный набор диагностических процедур включает рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Другими вариантами обследования могут быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), с ^{18}F -холином, ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) или с ^{68}Ga -ПСМА, МРТ, КТ. Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, биохимическое исследование крови (уровни креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ, сывороточного железа, кальция, ЩФ и другие показатели при необходимости), исследование крови на гормоны ПСА, тестостерон [24].

Радиационно-гигиеническое обеспечение

Методы радионуклидной терапии при метастазах в кости любыми из ныне используемых остеотропных РФП, в том числе радия хлоридом [^{223}Ra], могут применяться в клиниках, имеющих лицензированные радиоизотопные лаборатории. Работа с терапевтическими РФП должна проводиться в соответствии с Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010), Нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009, Санитарными правилами и нормативами СанПиН 2.6.1.2523–09. На основании этих же документов предусмотрено обеспечение радиационной безопасности отдельных лиц из населения, которые эпизодически или постоянно контактируют с пациентом с введенным в его организм РФП. Все помещения для работы с РФП должны быть оборудованы необходимыми средствами радиационной защиты персонала и пациентов, дозиметрическим и радиометрическим оборудованием и дезактивационными материалами [25].

Особенности препарата радия хлорид [^{223}Ra]

Раствор радия хлорида [^{223}Ra] представляет собой раствор радия в ионной форме активностью 1100 кБк/мл, что соответствует 0,58 нг радия-223 на референсную дату. Период полураспада радия-223 составляет 11,4 сут, удельная активность — 1,9 МБк/нг. Радий-223 распадается до стабильного свинца в 6 этапов короткожи-

вущих радионуклидов, одним из которых является радон-219 с периодом полураспада 4 сут. Распад радия-223 до стабильного свинца сопровождается испусканием альфа- и бета-частиц, гамма-излучением (95,3 % альфа-частицы с энергией 5,0–7,5 МэВ; 3,6 % бета-частицы с энергией 0,45–0,49 МэВ; 1,1 % гамма-излучения с энергией 0,01–1,27 МэВ). Являясь конкурентом кальция, в организме пациента радий образует комплексные соединения с гидроксиапатитами костной ткани. Терапевтическое действие обусловлено воздействием альфа-частиц, которые оказывают цитотоксический эффект на клетки опухоли и микроокружения (остеокласты, остеобласты). Особенностью альфа-эмиссии являются высокая энергия альфа-частиц (80 кэВ/мкм) с одной стороны и малый пробег частиц (<100 мкм, т.е. <10 диаметров клетки). Этими свойствами обусловлены высокая безопасность лечения и минимальное повреждение здоровых тканей [26].

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется, терапия радия хлоридом [^{223}Ra] хорошо переносится, имеет минимум побочных эффектов. Основная часть препарата выводится через кишечник, по этой причине в день введения не рекомендуется употреблять в пищу продукты, обладающие раздражающим действием, острые или экзотические блюда. Если у пациента имеется склонность к задержке стула, в целях уменьшения лучевой нагрузки на кишечник можно обсуждать применение слабительного. Около 5 % препарата выводится почками, для уменьшения нагрузки на мочевыделительную систему можно рекомендовать употребление повышенного количества жидкости непосредственно перед введением.

Клинические исследования по сочетанию радия хлорида [^{223}Ra] с другими препаратами не проводились. Однако существует вероятность его взаимодействия с кальцием и фосфатами, поэтому следует рекомендовать прекратить прием препаратов, содержащих кальций или витамин D, за несколько дней до введения радия хлорида [^{223}Ra]. Отмена других препаратов не требуется [13].

Перед началом терапии радия хлоридом [^{223}Ra] необходимо разъяснить пациенту суть предстоящего лечения, обговорить возможные риски и побочные эффекты, проинформировать об альтернативных возможностях лечения данного заболевания. Также следует провести инструктаж по технике безопасности после введения РФП. Поскольку радия хлорид [^{223}Ra] является альфа-эмиттером, гамма-излучение минимально, этот РФП является относительно безопасным для окружающих, в том числе близких родственников и лиц, осуществляющих уход за пациентом с введенным радия хлоридом [^{223}Ra]. Рекомендовано тщательно следить за гигиеной, выполнять мочеиспускание в положении сидя, использовать резиновые перчатки

при уборке санитарного оборудования, подмывании пациента (при необходимости). Загрязненное белье необходимо стирать отдельно, рекомендовано использовать дополнительное полоскание. В случаях, когда пациент ведет активную половую жизнь, на протяжении всего курса лечения рекомендовано пользоваться презервативами [27].

Методика проведения терапии радия хлоридом [223Ra]

Полный курс лечения радия хлоридом [223Ra] рассчитан на 6 мес и состоит из 6 введений препарата с интервалом в 28 сут. Лечение может быть выполнено как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Перед началом терапии пациент должен быть обследован, перед каждым последующим введением необходим контроль показателей крови. При выявлении противопоказаний или какой-либо другой причины, препятствующей проведению очередного введения радия хлорида [223Ra], допустимым является увеличение интервала между введениями до 8 нед [27].

Препарат вводится внутривенно медленно из расчета 55 кБк/кг через периферический или центральный венозный катетер. При наличии достаточной квалификации и опыта работы с РФП допустимо введение радия хлорида [223Ra] непосредственно в периферическую вену иглой. Процедура введения состоит из следующих этапов:

- измерение массы тела пациента, расчет вводимой активности по формуле: масса тела пациента (кг) \times 55 (кБк/кг) = активность (кБк);
- расчет необходимого объема препарата по формуле: (масса тела пациента (кг) \times 55 (кБк/кг)) / (1100 кБк/мл \times коэффициент радиоактивного распада) = объем препарата (мл). Коэффициент распада зависит от того, сколько дней прошло от референсной даты и часового пояса, он указан в таблице значений коэффициента радиоактивного распада радия-223 в инструкции по применению препарата;
- установка периферического катетера пациенту (желательно);
- включение и подготовка дозкалибратора, предварительно откалиброванного для работ с радия хлоридом [223Ra];
- расчет активности во флаконе на дату введения по формуле: 6600 кБк \times фактор распада = активность во флаконе на день введения (кБк); измерение активности в невскрытом флаконе (фактическая активность должна соответствовать расчетной);
- набор необходимого (расчетного) объема препарата в шприц, при этом флаконы не развальцовывают, крышку обрабатывают дезинфицирующим раствором и прокалывают иглой;
- измерение активности в шприце (измеренная активность должна соответствовать расчетной);

- введение препарата внутривенно медленно (около 1 мин);
- если препарат вводился через катетер, катетер необходимо промыть небольшим количеством физиологического раствора;
- утилизация радиоактивных и биологических отходов.

После введения радия хлорида [223Ra] пациенту выдается медицинское заключение о проведенном лечении, а также справка о введении радиоактивного препарата, после чего пациент может покинуть клинику, дополнительного дозиметрического контроля не требуется [13].

Контроль эффективности и безопасности терапии радия хлоридом [223Ra]

Нежелательные реакции при введении радия хлорида [223Ra]. Наиболее частыми нежелательными реакциями от терапии радия хлоридом [223Ra] являются расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, диарея), усиление болевого синдрома в костях, реакции в месте введения препарата, гематологические нежелательные явления (тромбоцитопения, нейтропения, анемия) [13].

Пациенты, получающие терапию радия хлоридом [223Ra], должны быть предупреждены о возможных нежелательных реакциях. В случае возникновения каких-либо новых симптомов или ухудшения состояния необходимо сообщить об этом лечащему врачу. Препаратом выбора для коррекции диареи является лоперамид, при усилении болевого синдрома может потребоваться дополнительное обезболивание, при появлении покраснения в месте введения можно использовать мази и кремы с пантенолом и/или глюкокортикоидами.

Наиболее клинически значимыми считаются гематологические нежелательные явления. Как правило, наблюдается обратимое снижение количества тромбоцитов легкой степени. В клинических исследованиях тромбоцитопения III и IV степеней была зафиксирована у 6,3 % пациентов, получавших радия хлорид [223Ra], нейтропения III и IV степеней — у 2,2 %. Риск возникновения тромбоцитопении, анемии и нейтропии зависит от степени поражения костной системы, предшествующей терапии. К факторам, увеличивающим риски этих нежелательных явлений, относят диффузное поражение костей («суперскан»), химиотерапию в анамнезе (особенно в случаях, когда на фоне проведения химиотерапии были зафиксированы гематологические нежелательные явления), нарушение функции печени любой природы, сопровождающееся высоким уровнем трансаминаз. Нередко у больных КРРПЖ с длительным анамнезом заболевания наблюдается анемия, степень тяжести которой ухудшается с течением заболевания, однако связи введения радия

хлорида [^{223}Ra] с анемией не выявлено. Пациентам с наличием факторов риска развития гематологических нежелательных явлений целесообразно проводить промежуточный контроль показателей крови (через 2–3 нед после введения препарата). Для коррекции показателей крови и подготовки пациента к очередному введению радия хлорида [^{223}Ra] можно использовать колониестимулирующие и гематопозитические факторы. В случаях наличия выраженной анемии при подготовке к очередному введению допустимо переливание эритроцитарной массы [20, 21]. При развитии тромбоцитопении III и IV степеней показано переливание тромбоцитарной массы, однако от введения радия хлорида [^{223}Ra] в этих случаях следует воздержаться.

Оценка эффективности терапии радия хлоридом [^{223}Ra]. Оценка эффективности терапии радия хлоридом [^{223}Ra] является сложной клинической задачей. В исследовании III фазы ALSYMPCA было достоверно показано положительное влияние радия хлорида [^{223}Ra] на продолжительность жизни пациентов. Важно отметить, что при достоверном увеличении выживаемости выраженного влияния на уровень ПСА не отмечено. Снижение уровня ПСА на 30 % и более по сравнению с исходным было зафиксировано только в 16 % случаев (в группе плацебо — в 6 % случаев). Таким образом, отсутствие положительной динамики или даже наличие отрицательной динамики уровня ПСА не является показанием для смены линии терапии [3]. Также не выявлено выраженной динамики по таким исследованиям, как остеосцинтиграфия и КТ [28]. Достаточно важное значение для оценки активности метастатического процесса в костной системе имеет уровень ЩФ, но следует иметь в виду, что на этот показатель также влияет состояние гепатобилиарной системы, а также введение бисфосфонатов и деносумаба. На основании данных клинических исследований и собственного опыта для пациентов, получающих лечение радия хлоридом [^{223}Ra], разработан следующий набор лабораторных показателей, позволяющий контролировать безопасность и эффективность лечения:

- общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов;
- биохимическое исследование крови: уровни АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинина, кальция, железа, ЛДГ;
- исследование крови на ПСА.

Если уровни ПСА и ЩФ снижаются или остаются стабильными, дополнительных диагностических процедур не требуется. При значимом росте уровня ПСА, но не ЩФ, рекомендуется дополнительное обследование (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) в целях исключения внекостного прогрессирования. Быстрый, значительный рост уровней ПСА, ЩФ и ЛДГ в сочетании с усилением

болевого синдрома, появлением новых симптомов заболевания с большой вероятностью говорит о прогрессировании заболевания, в этом случае можно обсуждать возможности смены тактики лечения [3]. Следует отметить, что алгоритмы ведения пациентов, получающих радионуклидную терапию радия хлоридом [^{223}Ra], имеют много общего с таковыми при использовании других остеотропных РФП, применяемых при метастазах в кости [29].

Прекращение терапии радия хлоридом [^{223}Ra]

По данным клинических исследований, пациенты, получившие все 6 введений радия хлорида [^{223}Ra], имеют преимущество в показателях выживаемости перед теми, кто получил только 4 и менее инъекции препарата. Таким образом, для достижения максимального эффекта от лечения желательна получение всего курса терапии.

Поводом для отмены терапии могут быть проявления неприемлемой гематологической токсичности: количество тромбоцитов <50 тыс/мкл, нейтрофилов $<1,0$ тыс/мкл через 8 нед после предыдущего введения препарата.

При выявлении прогрессирования в виде метастазов в висцеральные органы, головной мозг или клинически значимого (симптомного) прогрессирования в лимфатических узлах или первичной опухоли терапию радия хлоридом [^{223}Ra] прекращают ввиду того, что метастазы в кости перестают быть фактором, определяющим продолжительность и качество жизни пациента.

При наличии возможности смены линии терапии поводом для прекращения терапии радия хлоридом [^{223}Ra] может быть также быстрое прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения (быстрый рост одновременно уровней ПСА и ЩФ в сочетании с нарастанием болевого синдрома или выявлением новых метастатических очагов в костях по данным инструментальных методов обследования в динамике). В случаях, когда все возможности лечения исчерпаны, имеется устойчивость к гормонотерапии и химиотерапии, лечение радия хлоридом [^{223}Ra] может быть продолжено до 6 введений в целях торможения прогрессирования и увеличения продолжительности жизни пациента.

Препятствием к продолжению терапии радия хлоридом [^{223}Ra] могут быть ухудшение общего состояния пациента до 3 баллов по шкале ECOG или менее 50 % по шкале Карновского, возникновение каких-либо острых состояний или обострение хронических заболеваний. В этом случае вопрос возобновления терапии радия хлоридом [^{223}Ra] рассматривается индивидуально по мере разрешения этих состояний, улучшения общего состояния пациента [20, 21].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Henriksen G., Bristol K., Bruland O.S. et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting Ra-223 demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62(11):3120–5.
- Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 458–470. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of prostate cancer. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO #3s2, 2018 (Vol. 8). Pp. 458–470. (In Russ.)].
- 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.
- 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.
- Smith H.S. Painful osseous metastases. *Pain Physician* 2011;14:E373–403.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
- Parker C., Gillessen S., Heidenreich A., Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 2.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
- Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
- 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.
- Cookson M.S., Roth B.J., Dahm P. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. American Urological Association. Available at: <https://www.auanet.org/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer>.
- Sartor A.O., Amarglio 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.
- Xofigo (radium-223 dichloride). Summary of Product Characteristics. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG, 2016.
- Morris M.J., Higano C.S., Scher H.I. et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) vs D on prostate-specific antigen (PSA) and bone alkaline phosphatase (bALP) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (mets): a phase 1/2a clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr 5012.
- Saad F., Carles J., Gillessen 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.
- Maughan B.L., Luber B., Nadal R., Antonarakis E.S. Comparing sequencing of abiraterone and enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective study. *Prostate* 2017;77(1):33–40. DOI: 10.1002/pros.23246.
- Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055.
- Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76(10):905–16. DOI: 10.1002/pros.23180.
- O'Sullivan J.M. ECC abstract 2561. *Eur J Cancer* 2015;51:S497–8.
- Xofigo (radium-223 dichloride). Full Prescribing Information, Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ, USA, 2013.
- <http://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/xofigo.php>.
- Gillessen S., Omlin A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257.
- Keizman D., Fosboel M.O., Reichegger H. et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases: analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):289–93. DOI: 10.1038/pcan.2017.6.
- Blackledge M.D., Kohl D.M., Collins D.J. et al. Assessing response heterogeneity following radium 223 administration using whole body diffusion weighted MRI. Presented at: International Society for Magnetic Resonance in Medicine 25th Annual Meeting & Exhibition. April 22–27, 2017; Honolulu, HI.
- Белозерова М.С., Кочетова Т.Ю., Крылов В.В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости. Злокачественные опухоли 2015(4, спецвыпуск 2):448–54. [Belozeroва M.S., Kochetova T.Yu., Krylov V.V. Practical recommendations for radionuclide therapy for bone metastases. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors 2015(4, special issue 2): 448–54. (In Russ.)].
- Kairemo K., Joensuu T., Rasulova N. et al. Evaluation of alpha-therapy with radium-223-dichloride in castration resistant metastatic prostate cancer – the role of gamma scintigraphy in dosimetry and pharmacokinetics. *Diagnostics (Basel)* 2015;5(3):358–68. DOI: 10.3390/diagnostics5030358.
- Basch E., Loblaw D.A., Oliver T.K. et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3436–48. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8404.
- 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.
- Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Белозерова М.С., Волознев Л.В. Особенности применения различных радиофармпрепаратов в лечении больных с метастазами в кости. Паллиативная медицина и реабилитация 2015;(4):26–33. [Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Belozeroва M.S., Voloznev L.V. Features the application of different radiopharmaceuticals in patients with bone metastases. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation 2015;(4):26–33. (In Russ.)].

Вклад авторов

Т.Ю. Кочетова, В.В. Крылов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

К.М. Петросян, В.А. Бирюков, С.А. Иванов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

О.Б. Карякин, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, А.Д. Каприн: получение данных для анализа, организация работ для выполнения исследования.

Authors' contributions

T.Yu. Kochetova, V.V. Krylov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme; K.M. Petrosyan, V.A. Biryukov, S.A. Ivanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

O.B. Karyakin, B.Ya. Alekseev, V.B. Matveev, A.D. Kaprin: obtaining data for analysis, organization of work for research.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.Ю. Кочетова/T.Yu. Kochetova: <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>

В.В. Крылов/V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

К.М. Петросян/K.M. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0002-5502-5710>

О.Б. Карякин/O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

В.А. Бирюков/V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.02.2020. **Принята к публикации:** 24.03.2020.

Article submitted: 10.02.2020. **Accepted for publication:** 24.03.2020.