DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-74-86

CC BY 4.0

Количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223

Е.А. Николаева[1], А.С. Крылов[1], А.Д. Рыжков[1, 2], Т.М. Гелиашвили[1], А.В. Павлова[1], А.Ю. Горяинова[3, 4], Р.А. Мурашко[3, 4]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
[3]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;
[4]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Контакты: Екатерина Андреевна Николаева *nikoka1901@gmail.com*

Введение. Системная радионуклидная терапия (РНТ) дихлоридом радия-223 одобрена для лечения костных метастазов у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) на основании результатов исследования III фазы ALSYMPCA. Применение дихлорида радия-223 увеличило общую выживаемость и обеспечило улучшение качества жизни пациентов. В настоящий момент отсутствует достоверный алгоритм оценки эффективности терапии дихлоридом радия-223 современными диагностическими методами, один из которых – количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ).

Цель исследования – определить возможности количественной ОФЭКТ/КТ в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223 пациентов с костными метастазами мКРРПЖ.

Материалы и методы. В исследование включены данные 30 пациентов, получивших полный курс (6 инъекций) РНТ дихлоридом радия-223. До и после терапии проводилась позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с лигандами простатического специфического мембранного антигена, сканирование скелета, включая количественную ОФЭКТ/КТ всего тела, мониторинг перед каждым циклом РНТ показателей крови, онкомаркера простатического специфического антигена, клинического статуса и выраженности болевого синдрома. Проведены сравнение и корреляционный анализ количественных показателей накопления остеотропного радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП), биохимических маркеров, клинического статуса и болевого синдрома, измеряемого с помощью визуальной аналоговой шкалы.

Результаты. При сравнении количественных показателей накопления остеотропного РФЛП в костях скелета до и после РНТ статистически значимо снижалось только максимальное значение стандартизированного уровня накопления – у 25 из 30 пациентов ($p = 0{,}000215$). При оценке уровней простатического специфического антигена, начиная с 3-го курса, можно достоверно установить дальнейшую динамику изменения данного маркера ($p < 0{,}05$). При анализе групп пациентов, распределенных в зависимости от изменения болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, снижение среднего значения стандартизированного уровня накопления и болевого синдрома выявлено у 13 (59,1 %) пациентов. Снижение данного показателя без изменения болевого синдрома отмечено у 9 (40,9 %) пациентов. Различия показателей статистически значимы ($p = 0{,}008$).

Заключение. Наблюдается тенденция к снижению количественных показателей накопления остеотропного РФЛП после системной РНТ дихлоридом радия-223. Определяется взаимосвязь между количественными показателями накопления РФЛП, лабораторными данными и клиническим статусом пациента. Однако каждый из анализируемых показателей по отдельности не в полной мере отображает эффективность проводимой терапии, что обусловливает необходимость совокупного анализа предложенных методик.

Количественная ОФЭКТ/КТ в перспективе может получить более широкое применение и использоваться не только в целях отбора пациентов для системной РНТ дихлоридом радия-223, но и для оценки ее эффективности, поскольку обеспечивает объективизацию картины распределения РФЛП в областях метастазирования и коррелирует с другими методами оценки. Также она может стать важным прогностическим фактором контроля состояния пациента с мКРРПЖ.

Ключевые слова: костный метастаз, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, дихлорид радия-223, радионуклидная терапия

Для цитирования: Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д. и др. Количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223. Онкоурология 2024;20(2):74–86.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-74-86

Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography in assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy

E.A. Nikolaeva[1], A.S. Krylov[1], A.D. Ryzhkov[1, 2], T.M. Geliashvili[1], A.V. Pavlova[1], A.Yu. Goryainova[3, 4], R.A. Murashko[3, 4]

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;
[3]Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
[4]Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia

Contacts: Ekaterina Andreevna Nikolaeva *nikoka1901@gmail.com*

Background. Systemic radionuclide therapy (RNT) with radium-223 was approved for treatment of bone metastases in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) based on the results of the phase III ALSYMPCA trial. Radium-223 increases overall survival and improves quality of life of the patients. At the moment, there is no unified algorithm for assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy using modern diagnostic methods, one of which is quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT).
Aim. To determine the capabilities of quantitative SPECT/CT in assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy in patients with bone metastases of CRPC.
Materials and methods. The study included 30 patients who received a full course (6 injections) of RNT with radium-223, who before and after therapy underwent PET/CT with prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands and skeletal scans, including quantitative SPECT/CT of the whole body; before each RNT cycle, blood parameters, tumor marker prostate-specific antigen, clinical status, and severity of pain were measured. A comparison and correlation analysis of quantitative parameters of the bone-seeking radiopharmaceutical accumulation, biochemical markers, clinical status, and pain syndrome measured using a visual analogue scale, were performed.
Results. Comparison of the quantitative characteristics of bone-seeking radiopharmaceutical accumulation in the skeletal bones before and after RNT showed that only the maximal standardized uptake value (SUV_{max}) decreased significantly in 25 of 30 patients (p = 0.000215). Considering prostate-specific antigen levels, starting from the 3rd course it was possible to statistically reliably establish further dynamics of changes in this marker (p <0.05). When analyzing groups of patients divided depending on the changes in pain syndrome per the VAS scale, a decrease in SUV_{mean} and pain syndrome was detected in 13 (59.1 %) patients. Without changes in pain syndrome intensity, SUV_{mean} decreased in 9 (40.9 %). The differences in indicators were statistically significant (p = 0.008).
Conclusion. There is a tendency towards a decrease in the quantitative indicators of radiopharmaceutical accumulation after systemic RNT with radium-223 dichloride. The relationship between quantitative indicators of the bone-seeking radiopharmaceutical accumulation, laboratory parameters and clinical status is observed. However, each of the analyzed indicators separately does not fully reflect the effectiveness of the therapy.
In the future, quantitative SPECT/CT may become more widely used not only for selecting patients for systemic RNT with radium-223 dichloride, but also for assessing its effectiveness since it provides objective view of the distribution pattern of radiopharmaceutical in areas of metastasis and correlates with other assessment methods**.** It can also become an important prognostic factor in monitoring the condition of patients with mCRPC.

Keywords: bone metastasis, metastatic castration-resistant prostate cancer, quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography, radium-223 dichloride, radionuclide therapy

For citation: Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D. et al. Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography in assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(2):74–86. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-74-86

Введение

При метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ) чаще поражаются кости, а распространение на внутренние органы и мягкие ткани происходит гораздо реже. Метастазы в костях встречаются у 90 % пациентов с мКРРПЖ [1, 2] и могут быть связаны со значительными клиническими осложнениями, включая боль, патологические переломы и компрессию спинного мозга, что существенно снижает мобильность пациентов и ухудшает качество жизни [3, 4]. Кроме того, наличие костных метастазов связано со снижением общей выживаемости [5]. Истощение гемопоэтического костного мозга вследствие распространения опухолевого процесса признано основной причиной канцерспецифической смертности при мКРРПЖ [6]. Для решения этой проблемы разрабатываются новые методы лечения, в том числе с применением новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) [7].

Системная радионуклидная терапия (РНТ) дихлоридом радия-223 одобрена для лечения костных метастазов у пациентов с мКРРПЖ на основании результатов международного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы ALSYMPCA. В этом исследовании продемонстрировано, что применение дихлорида радия-223 увеличивает общую выживаемость (медиана 14,9 мес против 11,3 мес; отношение рисков 0,70; 95 % доверительный интервал 0,58–0,83; p <0,001), приводя к снижению риска смерти на 30 % по сравнению с плацебо. Оценка всех основных конечных точек вторичной эффективности также показала преимущество дихлорида радия-233 по сравнению с плацебо [8]. Результаты последующих исследований подтвердили эффективность этой терапии в снижении риска костных событий [9] независимо от предшествующего применения доцетаксела [10]. Также применение дихлорида радия-223 обеспечивает улучшение качества жизни пациентов [11]. При этом эффективность терапии не зависела от наличия и выраженности болевого синдрома [12]. Кроме того, дихлорид радия-223 характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой миелосупрессии независимо от предшествующего применения доцетаксела [8, 10]. В исследовании C. Parker и соавт. наиболее частые нежелательные явления – боль в костях, тошнота и анемия [8].

Сцинтиграфия костей с использованием остеотропных РФЛП – «золотой стандарт» визуализации костных метастазов при мКРРПЖ [13]. С появлением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), эффективность диагностики значительно улучшились по сравнению с двухмерной визуализацией [14]. Остеотропные РФЛП также позволяют применять тераностический подход, определяя активные метастатические очаги для накопления дихлорида радия-223 [15]. В более ранних исследованиях показано, что большое количество очагов с остеометаболической активностью, выявленное при сканировании костей, – дополнительный фактор риска у пациентов с мКРРПЖ. В исследовании N.J. Vogelzang и соавт. большое количество костных метастазов было ассоциировано с повышенным риском цитопении [15]. Хотя частота анемии была сопоставима в разных группах пациентов, получавших дихлорид радия-223 и плацебо, тромбоцитопения чаще наблюдалась в группе пациентов, получавших РНТ. Показано, что высокая опухолевая нагрузка, определенная с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F-NaF, связана с низкой общей выживаемостью после РНТ [16]. С низкой общей выживаемостью также связан повышенный индекс сканирования скелета, определяемый с помощью полуавтоматической оценки метастатического поражения костей по данным планарного исследования [17]. Но этот подход недостаточно точен, эффективен и удобен вследствие влияния эффекта суммирования и прочих недостатков двухмерной визуализации и недоступности используемого программного обеспечения для большинства отделений радионуклидной диагностики [18, 19].

В течение многих лет ОФЭКТ/КТ не применялась для количественной визуализации. Однако появление нового оборудования и программного обеспечения, в том числе для коррекции затухания на основе компьютерной томографии (КТ), коррекции рассеяния и коррекции эффектов частичного объема, позволило добиться значительного улучшения количественного анализа с помощью ОФЭКТ/КТ [20]. Современные возможности позволяют проводить количественную оценку данных ОФЭКТ/КТ так же, как и при ПЭТ/КТ, включая подсчет параметров оценки стандартизированного уровня накопления (SUV).

Не у всех пациентов с мКРРПЖ наблюдается должный клинический эффект при лечении костных метастазов, а в отечественной и зарубежной практике нет надежного, стандартизированного протокола оценки состояния пациента, получающего/закончившего терапию. Это обусловливает необходимость разработки алгоритма оценки эффективности терапии современными диагностическими методами [13].

В настоящее время решение о прекращении терапии дихлоридом радия-223 и переходе к другой линии лечения принимается при выполнении любых 2 из 3 условий прогрессирования заболевания: ухудшении клинического состояния, росте уровня простатического специфического антигена (ПСА), рентгенологическом прогрессировании. Однако стоит отличать истинное прогрессирование от псевдопрогрессирования. При последнем могут наблюдаться такие явления, как усиление болевого синдрома, увеличение количества и размеров очагов по данным рентгенологической визуализации

и феномен вспышки при сцинтиграфии. Эти критерии ответа не являются достаточно специфичными для оценки терапии костных метастазов.

Другие рутинные исследования, которые используются для оценки клинического ответа, включают уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ПСА. Однако следует отметить, что, хотя терапия дихлоридом радия-223 увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, он относительно умеренно влияет на уровень ПСА в сыворотке. В частности, в исследовании C. Parker и соавт. снижение уровня ПСА в крови на ≥30 % было достигнуто только у 16 % пациентов, получавших РНТ, по сравнению с 6 %, получавшими плацебо (p <0,001) [8]. Эти результаты объясняются механизмом действия дихлорида радия-223, который не оказывает прямого эффекта на рецепторы андрогенов и относительно умеренно влияет на уровень ПСА [20]. Таким образом, повышение уровня ПСА само по себе не должно быть показанием к прекращению РНТ, как и отсутствие противоболевого эффекта [21] (хотя и было установлено, что РНТ уменьшает боль у некоторых пациентов [8, 22]).

Количественную ОФЭКТ/КТ в перспективе можно использовать не только для определения показаний к РНТ дихлоридом радия-223 (тераностический подход), но и для оценки ее эффективности и прогноза выживаемости пациентов с мКРРПЖ.

Цель исследования – определить возможности количественной ОФЭКТ/КТ в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223 пациентов с костными метастазами при мКРРПЖ.

Материалы и методы

Проводились сравнение и корреляционный анализ количественных показателей накопления остеотропного РФЛП в костях скелета (процент введенной активности – %ID), среднего и максимального значения SUV (SUV_{mean} и SUV_{max}), биохимических маркеров (ЩФ, ЛДГ, ПСА), клинического статуса (шкала Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG), индекс Карновского) и болевого синдрома (баллы, определяемые с помощью визуальной аналоговой шкалы).

В исследование были включены пациенты с мКРРПЖ, соответствующие следующим критериям отбора:

- критерии назначения системной РНТ дихлоридом радия-223;
- сканирование скелета, включая количественную ОФЭКТ/КТ всего тела, не более чем за 1 мес до начала терапии и через 1 мес после ее завершения;
- ПЭТ/КТ с лигандами простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) не более чем за 1 мес до начала терапии и через 1 мес после ее завершения;
- полный курс (6 инъекций) РНТ дихлоридом радия-223;
- отсутствие одновременного проведения другой системной терапии (антиандрогены нового поколения, химиотерапия). Все пациенты получали остеомодифицирующую терапию 1 раз в 28 дней через 2–7 дней после введения дихлорида радия-223 и андроген-депривационную терапию (при отсутствии предшествующей хирургической кастрации);
- ежемесячный мониторинг общего и биохимического анализа крови, онкомаркера ПСА, клинического статуса и выраженности болевого синдрома.

Для выявления истинной распространенности заболевания перед началом РНТ и оценки ее эффективности после завершения проводилась ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА (^{18}F-ПСМА-1007, ^{68}Ga-ПСМА-11). От всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение диагностических и терапевтических процедур и на обработку персональных данных.

Лечение дихлоридом радия-223 включало 6 введений с интервалом 4 нед и активностью, зависящей от массы тела (55 кБк/кг). В случае цитопении в процессе РНТ последующие циклы откладывались до 8-й недели после предыдущего введения, чтобы обеспечить восстановление показателей крови. Лечение считалось завершенным у пациентов, получивших все 6 инъекций. Уровень ПСА, биохимические параметры и количество клеток крови измеряли исходно и каждый месяц перед очередным введением РФЛП. Цитопения была классифицирована в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (CTCAE), версия 4.03 [23]. В этом исследовании мы принимали за цитопению любое снижение элементов клеток крови, соответствующее степени II или выше.

Сканирование скелета проводилось не более чем за 30 дней до первого введения и через 25–42 дня после последнего. Пациенты получали в среднем 532 ± 56 МБк остеотропного РФЛП (фосфотех ^{99m}Tc, «Диамед», Россия) внутривенно. Эффективная доза составляла 3,0–3,8 мЗв. Исследование проводилось в гибридной гамма-камере Discovery 670 DR (GE Healthcare). Через 3 ч после инъекции РФЛП были получены планарные сцинтиграммы всего тела в передней и задней проекциях (движение стола 15 см/мин, матрица 1028 × 256). После этого была выполнена ОФЭКТ/КТ всего тела (на уровне от плеч до середины бедра, руки были подняты за голову, размер матрицы 128 × 128, 32 шага по 10 с). Затем была выполнена низкодозная КТ без контрастного усиления (напряжение на трубке 120 кВ, сила тока 80 мА) для коррекции затухания и анатомического картирования. Эффективная доза при КТ всего тела составляла 3,4–3,7 мЗв. Изображения были реконструированы

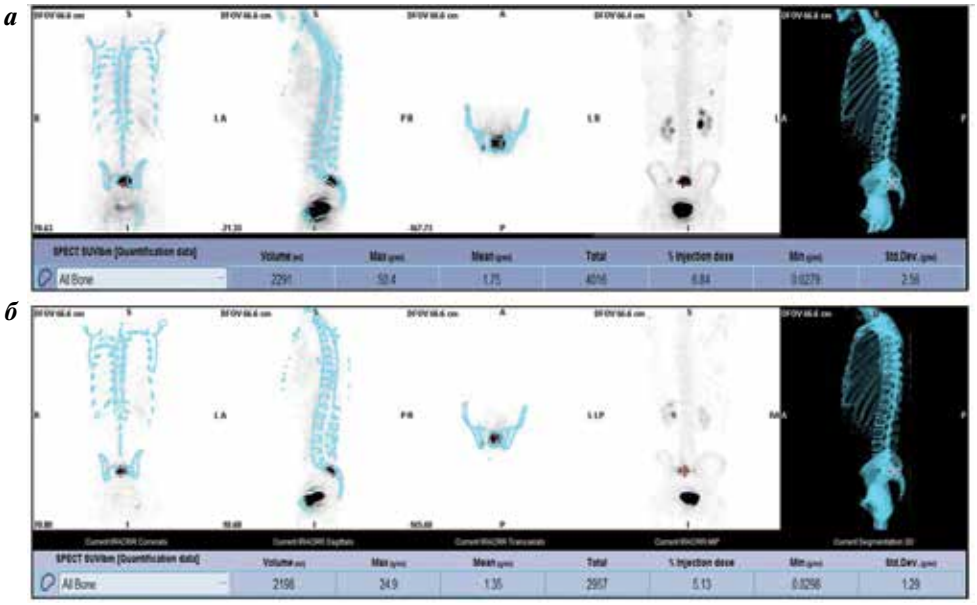

Рис. 1. *Пример количественной оценки накопления радиофармацевтического лекарственного препарата в динамике в костях скелета, выделенных путем автоматической сегментации: а – до начала терапии; б – через 1 мес после окончания терапии. Наблюдается снижение количественных показателей*
Fig. 1. *An example of quantitative assessment of radiopharmaceutical accumulation over time in skeletal bones identified by automatic segmentation: a – before the start of therapy; б – 1 month after the end of therapy. There is a decrease in quantitative indicators*

с использованием итеративного алгоритма. Реконструированные данные ОФЭКТ были совмещены с изображениями КТ на специальной рабочей станции Xeleris 4.1 (GE Healthcare). Для количественной оценки поглощения фосфотеха ^{99m}Tc данные ОФЭКТ были скорректированы с учетом затухания, рассеяния и восстановления разрешения с использованием специального программного алгоритма Evolution (GE Healthcare). Результаты исследований были оценены 2 опытными специалистами в области ядерной медицины. Настройка и калибровка гамма-камеры проводились в соответствии с графиком регламентных работ.

Интересующие объемы скелета определялись с помощью автоматической сегментации Q.Volumetrix (GE Healthcare). Сначала кости были сегментированы с использованием плотности, измеренной с помощью КТ (нижний порог + 200 единиц Хаунсфилда). Области за пределами скелета, такие как кальцинаты в сосудах, тщательно исследовались и исключались вручную. Таким образом, полученный интересующий объем представлял собой весь центральный отдел скелета от плеч до уровня середины бедра (рис. 1). Затем были определены следующие показатели поглощения индикатора в интересующем объеме костной ткани: SUV_{max}, $SUV_{mean,}$ %ID.

Статистический анализ проводили с использованием коммерческой программы StatTech v.3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с применением критерия Шапиро–Уилка. Различия в параметрах между группами пациентов сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Направление и тесноту корреляционной связи 2 показателей оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с использованием метода линейной регрессии.

Результаты

Проанализированы результаты терапии 30 пациентов, соответствующих критериям включения и получивших системную РНТ дихлоридом радия-223 с октября 2021 г. по август 2023 г. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1–3.

Проводился анализ 3 количественных показателей накопления РФЛП в костях скелета (SUV_{max}, SUV_{mean}, %ID), оцененных до и после терапии; 3 лабораторных показателей (ЛДГ, ЩФ, ПСА), оцениваемых перед каждым введением дихлорида радия-223; и 3 параметров, отражающих клиническое состояние пациента (индекс Карновского, статус по шкале ECOG и болевой синдром в баллах по визуальной аналоговой шкале), также оцениваемых перед каждым курсом терапии (рис. 2, 3).

После терапии SUV_{max} в костях снизилось у 25 из 30 пациентов (p = 0,000215), SUV_{mean} и %ID – у 22 из 30 (p = 0,308 и 0,769 соответственно). При сравнении

Таблица 1. *Характеристика пациентов, закончивших терапию (n = 30)*

Table 1. *Characteristics of patients who completed therapy (n = 30)*

Характеристика Characteristic	**Среднее значение ± стандартное отклонение/медиана** Mean value ± standard deviation/median	**95 % доверительный интервал/Q_1–Q_3** 95 % confidence interval/Q_1–Q_3	**Min–max**
Время от постановки диагноза до проведения радионуклидной терапии, лет Time from diagnosis to radionuclide therapy, years	6 ± 3	5–7	1–13
Возраст на момент начала радионуклидной терапии, лет Age at the beginning of radionuclide therapy, years	70 ± 7	67–72	58–81
Инициальный уровень простатического специфического антигена, нг/мл Baseline prostate-specific antigen, ng/mL	75	26–223	7–2285

Таблица 2. *Характеристика заболевания (n = 30)*

Table 2. *Characteristics of the disease (n = 30)*

Характеристика Characteristic	***n* (%)**
Стадия: Stage:	
II	3 (10)
III	8 (26,7)
IV	19 (63,3)
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:	
6	5 (16,7)
7	15 (50,0)
8	7 (23,3)
9	3 (10,0)

Таблица 3. *Лечение, проведенное до начала радионуклидной терапии*

Table 3. *Treatment carried out before the start of radionuclide therapy*

Лечение Treatment	***n* (%)**
Орхиэктомия: Orchiectomy:	
применялась performed	4 (13,3)
не применялась not performed	26 (86,7)
Простатэктомия: Prostatectomy:	
применялась performed	3 (10)
не применялась not performed	27 (90)
Гормонотерапия антиандрогенами нового поколения: Hormone therapy with second-generation antiandrogens:	
абиратерона ацетат abiraterone acetate	7 (23,3)
энзалутамид enzalutamide	10 (33,3)
абиратерона ацетат + энзалутамид abiraterone acetate + enzalutamide	4 (13,3)
энзалутамид + абиратерона ацетат enzalutamide + abiraterone acetate	2 (6,7)
не применялась not performed	7 (23,3)

Окончание табл. 3
End of table 3

Лечение Treatment	***n* (%)**
Химиотерапия: Chemotherapy:	
доцетаксел docetaxel	16 (53,3)
доцетаксел + кабазитаксел docetaxel + cabazitaxel	4 (13,3)
кабазитаксел cabazitaxel	1 (3,3)
не применялась not performed	9 (30)
Лучевая терапия области предстательной железы: Radiation therapy to the prostate area:	
применялась performed	12 (40)
не применялась not performed	18 (60)

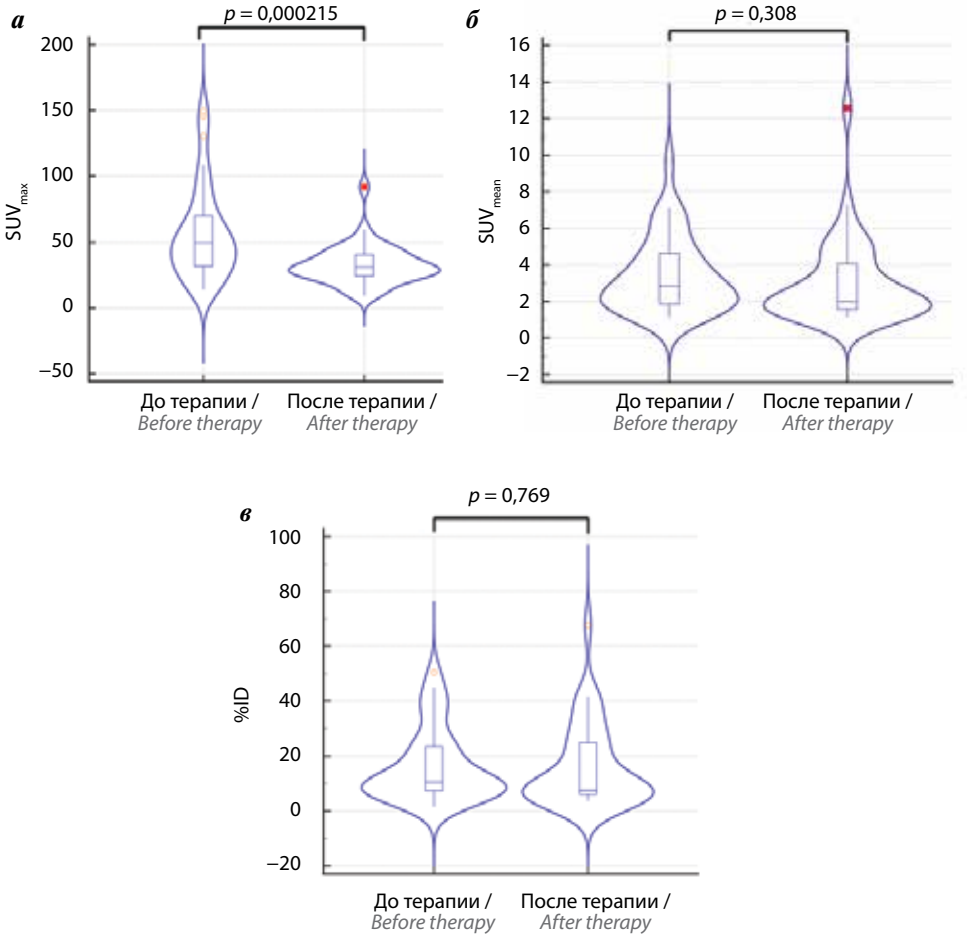

Рис. 2. *Количественные показатели накопления остеотропного радиофармацевтического лекарственного препарата до и после терапии: а – максимальное значение стандартизированного уровня накопления (SUV_{max}); б – среднее значение стандартизированного уровня накопления (SUV_{mean}); в – процент введенной активности (%ID)*
Fig. 2. *Quantitative parameters of the bone-seeking radiopharmaceutical accumulation before and after therapy: a – maximal standardized uptake value (SUV_{max}); б – mean standardized uptake value (SUV_{mean}); в – percentage injected dose (%ID)*

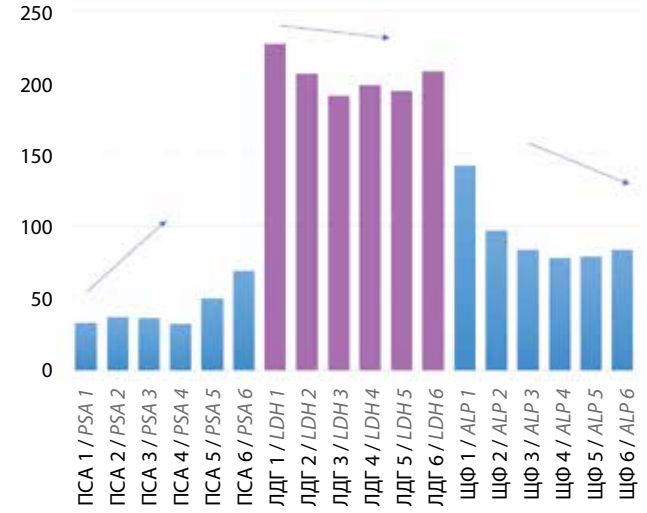

Рис. 3. *Изменение медиан лабораторных показателей, измеряемых у каждого пациента перед каждым введением радия-223. Порядковый номер обозначает номер цикла, перед которым проводились измерения. Стрелками указан вектор изменения показателя. ПСА – простатический специфический антиген; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза*

Fig. 3. *Dynamics of changes in median laboratory parameters measured in each patient before each administration of radium-223. The numbers indicate the number of the cycle before which the measurements were taken. The arrows indicate the vector of change in the indicator. PSA – prostate-specific antigen; LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase*

количественных показателей накопления РФЛП до и после терапии статистически значимо снижалось только SUV_{max} (см. рис. 2).

В ходе анализа всех исследуемых показателей были выявлены следующие взаимосвязи. При росте уровня ЩФ во время терапии медианы количественных показателей накопления РФЛП, измеренных после терапии, были выше, чем при снижении уровня ЩФ (медиана SUV_{max} составила 34 против 27, $p = 0{,}044$; медиана SUV_{mean} – 5 против 2, $p = 0{,}074$; медиана %ID – 25 против 7, $p = 0{,}141$). При оценке уровней ПСА, начиная с 3-го курса, можно было достоверно установить дальнейшую динамику изменения ПСА ($p < 0{,}05$).

При анализе групп пациентов, распределенных в зависимости от изменения балла по визуальной аналоговой шкале (группы роста, снижения и стабилизации), снижение SUV_{mean} и болевого синдрома было выявлено у 13 (59,1 %) пациентов; снижение SUV_{mean} без изменения болевого синдрома – у 9 (40,9 %); согласованный рост обоих параметров – у 3 (37,5 % в группе роста). У 5 (62,5 %) пациентов боль не усиливалась, а SUV_{mean} снижалось. Различия показателей статистически значимы ($p = 0{,}008$).

При оценке клинического статуса по шкале Карновского медиана значений SUV_{mean} до терапии достоверно ($p = 0{,}022$) увеличивалась при ухудшении состояния пациента: при 90 % медиана SUV_{mean} составила 2 (Q_1–Q_3 = 2–4, $n = 20$); при 80 % – 5 (Q_1–Q_3 = 3–6, $n = 20$). Также 1 пациент начал терапию при соматическом статусе 70 %. Поскольку значения 80–90 % по шкале Карновского соответствуют статусу ECOG1, статистически значимых различий не обнаружено.

При корреляционном анализе взаимосвязи количественных показателей накопления РФЛП и лабораторных показателей, измеренных до и после РНТ, были получены следующие статистически значимые закономерности (табл. 4). Чем выше были количественные показатели (SUV_{mean}, %ID), измеренные до терапии, тем выше были исходные значения ЩФ и ПСА. После терапии при росте уровня ПСА достоверно возрастали значения %ID.

Также были выявлены следующие закономерности, которые хотя и не статистически значимы, но потенциально интересны для оценки состояния пациентов.

При анализе количественных показателей накопления РФЛП в зависимости от возраста не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0{,}20$), однако рост данных показателей после завершения терапии чаще наблюдался у более молодых пациентов (67 ± 7 против 71 ± 6). Уровень ЛДГ и ЩФ также чаще снижался у более молодых пациентов. Болевой синдром чаще снижался у пациентов, начавших получать терапию через меньший промежуток времени после постановки диагноза (медиана 4 года); рост наблюдался при увеличении этого промежутка (медиана 9 лет); стабилизация – при медиане 6 лет ($p = 0{,}058$).

При росте уровня ЩФ во время терапии медианы количественных показателей накопления РФЛП, измеренных до начала терапии (SUV_{max}, SUV_{mean}, %ID), были выше, чем при снижении уровня ЩФ (медиана SUV_{max} составила 50 против 44, $p = 0{,}298$; медиана SUV_{mean} – 5 против 2, $p = 0{,}108$; медиана %ID – 24 против 9, $p = 0{,}060$).

При распределении пациентов на группы в зависимости от изменения уровня ЛДГ в процессе терапии (группы роста и снижения) согласованное снижение SUV_{max} и ЛДГ наблюдалось у 14 (56,0 % в группе снижения) пациентов, а согласованный рост – у 4 (80,0 % в группе роста) ($p = 0{,}330$). Согласованное снижение SUV_{max} и ЩФ наблюдалось у 16 (64 % в группе снижения) пациентов, согласованный рост не выявлен ($p = 0{,}286$). Данные тенденции сохранялись для SUV_{mean} и %ID.

Анализ изменения SUV_{mean} в зависимости от уровня ПСА показал, что при росте уровня ПСА SUV_{mean} снизилось после терапии у 17 (77,3 % в группе снижения) пациентов. Согласованный рост показателей выявлен у 3 (37,5 % в группе роста) пациентов, однако эта зависимость не была статистически значима ($p = 0{,}078$). Шансы на снижение показателей в группе снижения были ниже в 5,667 раза по сравнению с группой роста, различия шансов не были статистически значимыми (отношение шансов 0,176; 95 % доверительный интер-

Таблица 4. *Результаты корреляционного анализа взаимосвязи количественных показателей накопления радиофармацевтического лекарственного препарата и лабораторных показателей, измеренных до и после радионуклидной терапии*

Table 4. *Results of correlation analysis of the relationship between quantitative characteristics of bone-seeking radiopharmaceutical accumulation and laboratory parameters measured before and after radionuclide therapy*

Показатель Characteristic	**Корреляционная связь** Correlation		
	ρ	**Теснота связи по шкале Чеддока** Tightness of the connection per the Chaddock scale	***p***
SUV_{mean} и уровень щелочной фосфатазы до терапии SUV_{mean} and alkaline phosphatase level before therapy	0,552	Заметная Noticeable	0,005*
SUV_{mean} и уровень простатического специфического антигена до терапии SUV_{mean} and prostate-specific antigen level before therapy	0,482	Умеренная Moderate	0,008*
%ID и уровень щелочной фосфатазы до терапии %ID and alkaline phosphatase level before therapy	0,576	Заметная Noticeable	0,003*
%ID и уровень простатического специфического антигена до терапии %ID and prostate-specific antigen level before therapy	0,550	Заметная Noticeable	0,002*
%ID и уровень простатического специфического антигена после терапии %ID and prostate-specific antigen level after therapy	0,476	Умеренная Moderate	0,011*

**Выявленные связи статистически значимы (p <0,05).*
Примечание. *SUV_{mean} – среднее значение стандартизированного уровня накопления; %ID – процент введенной активности.*
**The identified connections are statistically significant (p <0.05).*
Note. *SUV_{mean} – mean standardized uptake value; %ID – percentage injected dose.*

вал 0,031–1,010). Данные тенденции сохранялись для SUV_{max} и %ID.

Обсуждение

За последние 10 лет варианты лечения мКРРПЖ расширились и теперь включают цитотоксические препараты (доцетаксел и кабазитаксел), пероральную гормональную терапию, воздействующую на ось рецепторов андрогенов (энзалутамид и абиратерона ацетат), радионуклидную альфа-терапию (дихлорид радия-223), ПСМА-таргетную терапию (Lu-177, Ac-225), иммунотерапию (пембролизумаб, сипулеуцель-Т), таргетную терапию (олапариб) и остеомодифицирующие средства, которые уменьшают риск костных событий (деносумаб и бисфосфонаты) [24, 25]. Существует множество зарубежных и отечественных руководств по лечению мКРРПЖ [25–29], однако, несмотря на их обилие, не всегда очевидно, в какой последовательности и/или комбинации применять рекомендованные препараты в повседневной клинической практике. В руководствах обычно представлен ряд вариантов лечения, возможных на каждом этапе развития заболевания. Кроме того, подход к лечению может различаться в зависимости от доступности препаратов и клинических предпочтений врача.

Терапия дихлоридом радия-223 – один из нескольких одобренных методов лечения мКРРПЖ, которые, как было показано, увеличивают общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Однако все эти методы были разработаны в параллельных исследованиях в течение последних нескольких лет, а опубликованные данные об их последовательном и комбинированном использовании скудны. Таким образом, необходимо определить оптимальную последовательность или комбинацию методов лечения при отсутствии доказательств 1-го уровня, которые могли бы улучшить результаты лечения конкретных пациентов.

Текущие исследования II и III фаз посвящены изменению режимов лечения дихлоридом радия-223, применению более высокой активности и определению эффективности в сочетании с энзалутамидом, даролутамидом, олапарибом, сипулеуцелем-Т, доцетакселом, пембролизумабом, ^{177}Lu-PSMA-617 и влиянию лечения на биомаркеры [30–37].

Остаются нерешенными и другие проблемы: определение оптимального диагностического алгоритма для выделения когорты пациентов с наилучшей потенциальной клинической пользой, отсутствие единого стандартизированного протокола оценки эффективности РНТ.

Визуализация перед терапией дихлоридом радия-223 имеет решающее значение для отбора пациентов с мКРРПЖ. Известно, что висцеральные метастазы встречаются реже и наблюдаются примерно у 10 % пациентов с впервые диагностированным мКРРПЖ. Эта доля растет с течением времени, достигая 49 % [38]. Наличие висцеральных метастазов является противопоказанием для проведения РНТ, поэтому крайне важно выбрать метод визуализации, позволяющий оценить истинную распространенность опухолевого процесса. В исследовании D. Bosch и соавт. оценивалось влияние ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА на эффективность терапии дихлоридом радия-223 по сравнению с КТ [39]. Было установлено, что ни ПЭТ/КТ с ПСМА, ни КТ всего тела не позволяют предсказать биохимический ответ на терапию. Тем не менее выживаемость пациентов, которым выполнялась только КТ, была значительно меньше. Вероятнее всего, полученные данные были связаны с дефектами диагностики и недостаточной визуализацией распространенности заболевания в этой группе. Таким образом, замена КТ на ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА представляется ценным методом скрининга, позволяющим проводить терапию дихлоридом радия-223 с максимальным эффектом.

Несмотря на то что становится доступно все больше методов лечения мКРРПЖ, достоверно увеличивающих выживаемость, включая терапию радием-223, все еще существует потребность в надежных маркерах ответа на лечение. В исследовании J. Carles и соавт. оценивалось количество циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) до начала терапии [40]. Показано, что курс терапии (6 инъекций) завершило значительно большее число пациентов с исходным количеством ЦОК ≤5 в 7,5 мл крови, чем с количеством ЦОК >5 (16/22, 73 % против 6/20, 30 % соответственно; $p = 0{,}012$). Медиана общей выживаемости пациентов, закончивших терапию, составила 16 мес. Значительно ниже была выживаемость пациентов с исходным количеством ЦОК >5 в 7,5 мл крови (7 мес; $p = 0{,}026$) и исходным уровнем ЩФ ≥220 Ед/л (8 мес; $p = 0{,}028$). Количество ЦОК – перспективный прогностический фактор эффективности терапии дихлоридом радия-223. В настоящее время данный метод диагностики не используется повсеместно. При оценке ответа на проводимое лечение крайне важно помнить о феномене вспышки при сканировании скелета [41]. При этом оптимальный период для проведения повторных исследований, позволяющий избежать этого феномена, до сих пор не определен. Рабочая группа 3 по клиническим исследованиям рака предстательной железы рекомендует увеличить интервал повторного сканирования с 8 до 16 нед [42]. При интервале 8 нед неясно, обусловлено ли обнаружение новых очагов эффектом вспышки за счет репарации или это истинное прогрессирование.

До сих пор используемая качественная оценка распределения РФЛП является нестандартизированной и требует участия эксперта, что делает количественную ОФЭКТ/КТ удобной и объективной методикой оценки уровня накопления РФЛП. Данная методика, однако, пока недостаточно изучена для внедрения в повседневную клиническую практику. Для широкого практического применения количественной ОФЭКТ/КТ необходимы гармонизация и использование единого протокола. Проблема заключается в оптимизации и воспроизводимости количественных методов. Несмотря на дополнительные трудозатраты, связанные с измерением активности РФЛП в шприце до и после инъекции, калибровкой аппарата и прочими техническими мероприятиями, которые необходимы для количественной оценки, данная методика может стать полезным инструментом в арсенале чувствительных, количественных и физиологических измерений, которые мы можем предложить нашим пациентам. Необходимо дальнейшее изучение ее возможностей и определение ее места в реальной клинической практике для более точного выделения групп больных, которые могут получить от РНТ максимальную клиническую пользу.

Заключение

После системной РНТ дихлоридом радия-223 наблюдается тенденция к снижению количественных показателей накопления остеотропного РФЛП. При сравнении данных показателей до и после терапии только SUV_{max} статистически значимо снизилось после терапии у 25 из 30 пациентов ($p = 0{,}000215$). Поскольку количественные показатели отражают уровень патологической метаболической активности, их снижение свидетельствует о положительной динамике и эффективности проведенной терапии.

Также наблюдается тенденция роста медианы уровня ПСА, медленного снижения уровня ЛДГ и более выраженного снижения уровня ЩФ на фоне проводимой терапии. При росте уровня ЩФ во время терапии медианы SUV_{max} после терапии были выше, чем при снижении уровня ЩФ (34 против 27; $p = 0{,}044$), т. е. наблюдалось согласованное изменение биохимических параметров и количественных показателей накопления остеотропного РФЛП. При оценке уровней ПСА, начиная с 3-го курса, можно достоверно установить дальнейшую динамику изменения уровня ПСА ($p < 0{,}05$) на фоне проводимой терапии.

При анализе групп пациентов, распределенных в зависимости от изменения балла по визуальной аналоговой шкале (группы роста, снижения, стабилизации), снижение SUV_{mean} и болевого синдрома было выявлено у 13 (59,1 %) пациентов, снижение SUV_{mean} без изменения болевого синдрома – у 9 (40,9 %) пациентов, а согласованный рост обоих параметров –

у 3 (37,5 % в группе роста). У 5 (62,5 %) пациентов боль не усиливалась, а SUV_{mean} снижалось. Различия показателей статистически значимы ($p = 0{,}008$). При оценке клинического статуса по шкале Карновского медиана значений SUV_{mean} до терапии статистически значимо ($p = 0{,}022$) увеличивалась при ухудшении состояния пациента: при 90 % она составила 2 (Q_1–Q_3 = 2–4, $n = 20$), при 80 % – 5 (Q_1–Q_3 = 3–6, $n = 20$).

Таким образом, определяется взаимосвязь между количественными показателями накопления РФЛП, лабораторными показателями и клиническим статусом пациента. Однако каждый из них по отдельности не в полной мере отображает эффективность проводимой терапии, что обусловливает необходимость дальнейшего изучения возможностей количественной ОФЭКТ/КТ.

Терапия дихлоридом радия-223 доказала свою эффективность при лечении костных метастазов у пациентов с мКРРПЖ, однако ее место до сих пор вызывает дискуссии. В последнее время в клинических рекомендациях рассматривается возможность применения дихлорида радия-223 начиная с 1-й линии при мКРРПЖ или кастрационно-чувствительном РПЖ с множественными костными метастазами. Также исследуются комбинации с другими системными препаратами, в частности с энзалутамидом и ^{177}Lu-PSMA-617. При этом нет единого понимания о выборе прогностических маркеров для стратификации риска при мКРРПЖ, оценке прогноза и эффективности терапии дихлоридом радия-223. Количественная ОФЭКТ/КТ в перспективе может получить более широкое применение и использоваться не только в целях отбора пациентов для системной РНТ, но и для оценки ее эффективности, поскольку обеспечивает объективизацию картины распределения РФЛП в областях метастазирования и коррелирует с другими методами оценки. Также она может стать важным прогностическим фактором контроля состояния пациента с мКРРПЖ. Движущей силой растущего интереса к количественной ОФЭКТ/КТ также являются развитие радионуклидной тераностики и связанный с этим рост персонализированного подхода к пациенту.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Pezaro C., 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
3. Smith H.S. Painful osseous metastases. Pain Physician 2011;14(4):E373–403.
4. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006;12(20 Pt 2):6243s–9s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
5. Tait C., Moore D., Hodgson C. et al. Quantification of skeletal metastases in castrate-resistant prostate cancer predicts progression-free and overall survival. BJU Int 2014;114(6b):E70–3. DOI: 10.1111/bju.12717
6. Riihimäki M., Thomsen H., Brandt A. et al. What do prostate cancer patients die of? Oncologist 2011;16(2):175–81. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0338
7. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2017;71(4):630–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Николаева Е.А., Тарачкова Е.В., Шейх Ж.В. и др. Обзор методов визуализации для оценки ответа на лечение метастазов в костях при раке предстательной железы и молочной железы. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2022;3:107–14. DOI: 10.26269/tvby-7e26
Nikolaeva E.A., Tarachkova E.V., Sheikh Zh.V. et al. A review on imaging techniques for evaluating a response to the treatment of bone metastases in patitents with prostate and breast cancer. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal 2022;3:107–14. (In Russ.). DOI: 10.26269/tvby-7e26
14. Helyar V., Mohan H.K., Barwick T. et al. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37(4):706–13. DOI: 10.1007/s00259-009-1334-3
15. Vogelzang N.J., Coleman R.E., Michalski J.M. et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. Clin Genitourin Cancer 2017;15(1):42–52.e8. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.07.027
16. Etchebehere E.C., Araujo J.C., Fox P.S. et al. Prognostic factors in patients treated with 223Ra: the role of skeletal tumor burden on baseline 18F-fluoride PET/CT in predicting overall survival. J Nucl Med 2015;56(8):1177–84. DOI: 10.2967/jnumed.115.158626
17. Ulmert D., Kaboteh R., Fox J.J. et al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. Eur Urol 2012;62(1):78–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.037
18. Fosbøl M.Ø., Petersen P.M., Kjaer A., Mortensen J. ^{223}Ra therapy of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer:

quantitative assessment of skeletal tumor burden for prognostication of clinical outcome and hematologic toxicity. J Nucl Med 2018;59(4):596–602. DOI: 10.2967/jnumed.117.195677
19. Shariftabrizi A., Kothari S., George S. et al. Optimization of radium-223 treatment of castration-resistant prostate cancer based on the burden of skeletal metastasis and clinical parameters. Oncologist 2023;28(3):246–51. DOI: 10.1093/oncolo/oyac245
20. Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д. и др. Количественная оценка методом ОФЭКТ/КТ эффективности радионуклидной терапии хлоридом радия-223 костных метастазов при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2022;5(3):29–42. DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-29-42
Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D. et al. Quantitative evaluation by SPECT/CT of radionuclide therapy with radium-223 chloride of bone metastases in metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkologicheskiy zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2022;5(3):29–42. (In Russ.) DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-29-42
21. Shore N.D. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective. Urology 2015;85(4):717–24. DOI: 10.1016/j.urology.2014.11.031
22. 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
23. CTCAE. National Cancer Institute Enterprise Vocabulary Services website. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html (accessed 15 December 2023).
24. Asselah J., Sperlich C. Post-docetaxel options for further survival benefit in metastatic castration-resistant prostate cancer: questions of choice. Can Urol Assoc J 2013;7(1–2 Suppl 1):S11–7. DOI: 10.5489/cuaj.274
25. Sathianathen N.J., Lamb A., Nair R. et al. Updates of prostate cancer staging: prostate-specific membrane antigen. Investig Clin Urol 2016;57(Suppl 2):S147–54. DOI: 10.4111/icu.2016.57.S2.S147
26. Lowrance W.T., Roth B.J., Kirkby E. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment 2015. J Urol 2016;195(5):1444–52. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.086
27. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A., Horwich A. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222
28. Saad F., Chi K.N., Finelli A. et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Can Urol Assoc J 2015;9(3–4):90–6. DOI: 10.5489/cuaj.2526
29. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):540–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2021;11(3s2):540–55. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33
30. Smith M., Parker C., Saad F. et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol 2019;20(10):e559]. Lancet Oncol 2019;20(3):408–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X
31. Choudhury A.D., Kwak L., Cheung A. et al. Randomized phase II study evaluating the addition of pembrolizumab to radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. Journal of Clinical Oncology 2021;39(6_suppl):98. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.98
32. Sternberg C.N., Saad F., Graff J.N. et al. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol 2020;31(2):257–65. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.025
33. Carles J., Alonso-Gordoa T., Mellado B. et al. Radium-223 for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with asymptomatic bone metastases progressing on first-line abiraterone acetate or enzalutamide: a single-arm phase II trial. Eur J Cancer 2022;173:317–26. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.06.057
34. Marshall C.H., Fu W., Wang H. et al. Randomized phase II trial of sipuleucel-T with or without radium-223 in men with bone-metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2021;27(6):1623–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4476
35. Morris M.J., Loriot Y., Sweeney C.J. et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial. Eur J Cancer 2019;114:107–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.007
36. Darolutamide with radium-223 or placebo and the effect on radiological Progression-free survival for patients with mCSPC (CARE). ClinicalTrials.gov. ID NCT05771896. Available at: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05771896
37. Kostos L., Buteau J.P., Yeung T. et al. AlphaBet: combination of radium-223 and [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol). Front Med (Lausanne) 2022;9:1059122. DOI: 10.3389/fmed.2022.1059122
38. Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014;65:270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055
39. Bosch D., van der Velden K.J.M., Oving I.M. et al. The impact of baseline PSMA PET/CT *vs*. CT on outcomes of Radium-223 therapy in mCRPC patients. Annals of Oncology 2023;34(Suppl 2): 987–8. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2771
40. Carles J., Castellano D., Méndez-Vidal M.J. et al. Circulating tumor Cells as a biomarker of survival and response to Radium-223 therapy: experience in a cohort of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2018;16(6):e1133–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.013
41. Iizuka J. Evaluating radium-223 response in metastatic castration-resistant prostate cancer with imaging. Asia Pac J Clin Oncol 2018;14(Suppl 5):16–23. DOI: 10.1111/ajco.13058
42. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Prostate cancer clinical trials working group 3. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. J Clin Oncol 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702

Вклад авторов
Е.А. Николаева, А.С. Крылов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование финальной версии рукописи;
А.Д. Рыжков, Т.М. Гелиашвили: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.В. Павлова, А.Ю. Горяинова, Р.А. Мурашко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.
Authors' contributions
E.A. Nikolaeva, A.S. Krylov: developing the research design, article writing, editing the final version of the manuscript;
A.D. Ryzhkov, T.M. Geliashvili: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.V. Pavlova, A.Yu. Goryainova, R.A. Murashko: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Николаева / E.A. Nikolaeva: https://orcid.org/0000-0002-7954-2560
А.С. Крылов / A.S. Krylov: https://orcid.org/0000-0002-8476-7879
А.Д. Рыжков / A.D. Ryzhkov: https://orcid.org/0000-0002-9571-801X
Т.М. Гелиашвили / T.M. Geliashvili: https://orcid.org/0000-0003-4122-9285
А.В. Павлова / A.V. Pavlova: https://orcid.org/0000-0003-1308-7646
А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: https://orcid.org/0000-0001-7127-7945
Р.А. Мурашко / R.A. Murashko: https://orcid.org/0000-0001-8084-8770

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования утвержден на заседании ученого совета Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 03.10.2022.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The protocol of the study was approved at a meeting of the Scientific Council of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin National Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation on 03.10.2022.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 29.12.2023. **Принята к публикации:** 20.06.2024. **Опубликована онлайн:** 12.08.2024.
Article submitted: 29.12.2023. **Accepted for publication:** 20.06.2024. **Published online:** 12.08.2024.