

# Современные подходы к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением таргетной радионуклидной терапии у пациентов с метастазами в костях

В.М. Перепухов<sup>1</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>1,2</sup>, К.М. Нюшко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

**Контакты:** Кирилл Михайлович Нюшко [kirandja@yandex.ru](mailto:kirandja@yandex.ru)

Лечение метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) является актуальной проблемой. На этой стадии течения заболевания возникают одни из наиболее выраженных симптомов, ухудшающих качество жизни, – боль, ассоциированная с костными метастазами, и возникновение патологических переломов. Как правило, при мКРРПЖ происходит смерть от прогрессирования рака предстательной железы. Одним из препаратов для лечения мКРРПЖ 2-й линии является дихлорид радия [<sup>223</sup>Ra] (Радий-223). Применение Радия-223 увеличивает общую выживаемость, приводит к уменьшению размеров, а в ряде случаев и к снижению количества метастатических очагов в костях, снижает интенсивность болевого синдрома, приводя к уменьшению потребности в анальгетиках, в том числе наркотических. Радий-223 имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится большинством пациентов. В обзоре приведены данные реальной клинической практики применения Радия-223 в разных странах, в том числе в России, терапии мКРРПЖ Радием-223 в комбинации с новыми антиандрогенами.

**Ключевые слова:** метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак предстательной железы, дихлорид радия-223, Радий-223, радиофармацевтический препарат, андрогенная депривационная терапия, медиана общей выживаемости, медиана выживаемости без прогрессирования, исследования реальной клинической практики

**Для цитирования:** Перепухов В.М., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Современные подходы к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением таргетной радионуклидной терапии у пациентов с метастазами в костях. Онкоурология 2024;20(4):132–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-132-138>

## Modern approaches to treatment of castration-resistant prostate cancer using targeted radionuclide therapy in patients with bone metastases

V.M. Perepukhov<sup>1</sup>, B.Ya. Alekseev<sup>1,2</sup>, K.M. Nyushko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

**Contacts:** Kirill Mihaylovich Nyushko [kirandja@yandex.ru](mailto:kirandja@yandex.ru)

Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) is an important problem. At this disease stage, some of the most pronounced symptoms worsening the quality of life develop: bone metastases-associated pain and pathological fractures. As a rule, mCRPC causes death due to prostate cancer progression. One of the 2<sup>nd</sup> line pharmaceuticals to treat mCRPC is Radium-223 dichloride [<sup>223</sup>Ra]. The use of Radium-223 increases overall survival, decreases the size, and in some cases, the number of metastatic lesions in the bones, decreases the intensity of pain syndrome and consequently the need for analgesics including narcotics. Radium-223 has a favorable safety profile

and is tolerated well by the majority of patients. The review presents real clinical data on the use of Radium-223 in various countries including Russia and a network meta-analysis on the safety of mCRPC therapy using Radium-223 in combination with new antiandrogens.

**Keywords:** metastatic castration-resistant prostate cancer, prostate cancer, Radium-223 dichloride, Radium-223, radiopharmaceutical, androgen deprivation therapy, median overall survival, median progression-free survival, real-world clinical practice studies

**For citation:** Perepukhov V.M., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M. Modern approaches to treatment of castration-resistant prostate cancer using targeted radionuclide therapy in patients with bone metastases. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):132–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-132-138>

## Введение

Согласно данным статистики, в России в 2023 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 4-е место в структуре смертности [1]. После проведенного радикального лечения (радикальная простатэктомия, лучевая терапия) в течение 10 лет в 20–50 % случаев возникает биохимический рецидив, определяемый по повышению уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови [2, 3]. Кроме этого, в 2023 г. в 3,7 % случаев был диагностирован метастатический РПЖ, который расценивается как гормоночувствительный. Вне зависимости от локализации рецидива, а также больным метастатическим гормоночувствительным РПЖ назначают андрогендепривационную терапию [4]. У больных РПЖ, получающих андрогендепривационную терапию, в 10–20 % случаев в течение 5 лет развивается кастрационная резистентность [5, 6]. Более 90 % больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) имеют метастазы в кости [7].

Рост заболеваемости и, следовательно, увеличение числа больных мКРРПЖ является актуальной проблемой, так как смерть от РПЖ, как правило, происходит именно на этой стадии заболевания. Повышение эффективности терапии, последовательное применение препаратов различного механизма действия при мКРРПЖ служат залогом увеличения продолжительности жизни пациентов при сохранении ее качества.

## Дихлорид радия-223 (Радий-223)

Одним из препаратов, направленных на лечение костных метастазов, является дихлорид радия [ $^{223}\text{Ra}$ ] (Радий-223). Радий-223 – первый радиофармацевтический препарат для таргетного лечения костных метастазов, входит в российские и зарубежные клинические рекомендации, стандарты лечения мКРРПЖ, является препаратом выбора для терапии 2-й линии пациентов с мКРРПЖ с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов [4].

В 2013 г. были опубликованы результаты первого исследования III фазы ACLYMPA, в котором оцени-

валась эффективность Радия-223 в отношении выживаемости больных мКРРПЖ и скелетных событий [8]. В этом исследовании 43 % пациентов в каждой группе ранее не лечились доцетакселом и почти 60 % не получали терапию бисфосфонатами. Терапия Радием-223 продемонстрировала статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо (14,0 мес против 11,2 мес; отношение рисков 0,70), достоверно увеличивала время до симптоматических скелетных событий, при этом частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима с группой плацебо [8, 9]. Перечисленные результаты послужили основанием для широкого применения Радия-223 в лечении больных с мКРРПЖ с метастазами в кости.

В последующем абиратерон и энзалутамид в качестве стандартных вариантов лечения больных мКРРПЖ исследовались в комбинации с Радием-223. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы ERA-223 сравнили комбинированную терапию Радием-223 + абиратероном с абиратероном в монорежиме. Основной целью явилось определение времени до симптоматического скелетного события. Результаты показали более высокую частоту переломов в группе пациентов, получавших комбинацию Радия-223 и абиратерона [8]. Детальный анализ результатов ERA-223 показал, что общий рост числа повреждений костной системы происходил не за счет патологических переломов. Увеличение случаев переломов является следствием снижения плотности костной ткани под действием преднизолона. В. Tombal, рассматривая подгрупповые данные протоколов ERA-223, отметил, что более детализированные результаты показывают необходимость использования остеомодифицирующих агентов (ОМА) у пациентов с костными метастазами и не исключают возможность применения Радия-223 вместе с другими препаратами, в том числе с ингибиторами андрогенового сигнального пути [10].

Комбинация Радия-223 с энзалутамидом изучалась в исследовании PEACE III и продемонстрировала статистически значимые преимущества по следующим показателям: ОВ, выживаемость без прогрессирования,

**Таблица 1. PEACE III: основные преимущества комбинации Радия-223 и энзалутамида перед энзалутамидом в монорежиме [11]**  
**Table 1. PEACE III: main benefits of Radium-223 and enzalutamide combination versus enzalutamide monotherapy [11]**

Показатель Parameter	Результат (Радий-223 + энзалутамид vs энзалутамид в монорежиме) Results (Radium-223 + enzalutamide vs enzalutamide monotherapy)
Общая выживаемость Overall survival	42,3 мес vs 35 мес (+7,3 мес); отношение рисков 0,69; $p = 0,003$ 42.3 months vs 35 months (+7.3 months); hazard ratio 0.69; $p = 0.003$
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	19,4 мес vs 16,4 мес (+3 мес); отношение рисков 0,69; $p = 0,0009$ 19.4 months vs 16.4 months (+3 months); hazard ratio 0.69; $p = 0.0009$
Нежелательные явления Adverse events	Нежелательные явления III–V степеней тяжести, связанные с терапией (гипертензия, утомляемость, анемия и нейтропения), не отличались более чем на 4 % в исследуемых группах Therapy-associated grade III–V adverse events (hypertension, fatigue, anemia and neutropenia) in the studied groups did not differ by more than 4 %

время до применения последующей системной терапии, а также благоприятный профиль безопасности [11, 12].

Результаты исследования эффективности Радия-223 представлены в табл. 1.

В настоящее время проводится ряд исследований, оценивающих другие комбинации с Радием-223, в частности рандомизированное исследование III фазы DORA, в котором оценивается комбинация доцетаксела с Радием-223 в сравнении с доцетакселом в монорежиме для лечения больных мКРРПЖ с костными метастазами. Первичной конечной точкой является ОВ [13].

### Механизм действия Радия-223

Радиофармацевтический препарат  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорид (Радий-223) является костным кальциевым миметиком, он избирательно связывается с участками повышенного ремоделирования и перестройки костной ткани в костных метастазах и излучает высокоэнергетические альфа-частицы, которые вызывают разрывы цепочек ДНК, что приводит к мощному и высоколо-

кализированному цитотоксическому эффекту в отношении костных метастазов у больных РПЖ [9, 14]. Глубина, на которую проникают альфа-частицы, небольшая (<100 мкм), что сводит к минимуму негативное влияние на окружающие здоровые ткани. Это особенно важно для костного мозга и его кроветворной функции [15].

Для того чтобы терапия Радием-223 была успешной, существует «терапевтическое окно» – оптимальный отрезок времени для назначения Радия-223, и ряд условий: раннее назначение (2-я линия терапии мКРРПЖ согласно клиническим рекомендациям), отсутствие подтвержденных висцеральных метастазов, удовлетворительный статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) (0–1), наличие 6 и более костных метастатических очагов, правильная и своевременная диагностика, применение ОМА и отмена препаратов Са и витамина  $\text{D}_3$  (табл. 2).

Контроль терапии осуществляется с помощью определения уровня сывороточного ПСА, лучевых методов диагностики и оценки уровня маркеров резорбции

**Таблица 2. Рекомендованное «терапевтическое окно» для терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) Радием-223**

**Table 2. Recommended therapeutic window for Radium-223 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)**

1-я линия терапии мКРРПЖ с метастазами в кости 1 <sup>st</sup> line therapy for mCRPC with bone metastases	Ремиссия Remission	2-я линия терапии 2 <sup>nd</sup> line therapy	Ремиссия Remission	3-я линия терапии мКРРПЖ с метастазами в кости 3 <sup>rd</sup> line therapy for mCRPC with bone metastases
Абиратерон, или энзалутамид, или доцетаксел Abiraterone or enzalutamide or docetaxel	12–18 мес 12–18 months	Радий-223 (6 курсов, 1 инъекция в 28 дней) Radium-223 (6 courses, 1 injection every 28 days)	4–6 мес 4–6 months	Абиратерон, или энзалутамид, или доцетаксел Abiraterone or enzalutamide or docetaxel

Радиологический контроль / <i>Radiological control</i>	1-я инъекция / <i>1<sup>st</sup> injection</i>	2–5-я инъекции каждые 28 дней / <i>2–5 injections every 28 days</i>	6-я инъекция / <i>6<sup>th</sup> injection</i>	Радиологический контроль не ранее чем через 3 мес / <i>Radiological control not sooner than 3 months later</i>
		При росте уровней простатического специфического антигена, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, болевой симптоматики необходим дополнительный радиологический контроль / <i>In cases of increasing prostate-specific antigen, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, pain symptoms – additional radiological control</i>		

Рис. 1. Рекомендации по контролю терапии Радием-223  
Fig. 1. Guidelines on the control of Radium-223 therapy

костной ткани, при этом изолированное повышение уровня ПСА – не повод для отмены Радия-223, а повод для назначения дополнительных методов контроля эффективности терапии и комплексной оценки состояния пациента [4]. Контроль эффективности лечения возможен с помощью оценки уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), показатель которой может свидетельствовать об эффективности терапии Радием-223. Важно применять тот же метод контроля терапии, которым проводилась диагностика до первой инъекции Радия-223. Сроки проведения контроля терапии и основные показатели представлены на рис. 1.

#### Исследования из реальной клинической практики

Поскольку основной целью терапии Радием-223 является продление жизни пациентов, лечение может назначаться как при наличии болевого синдрома, так и при его отсутствии.

Радий-223 изучался в многочисленных исследованиях реальной клинической практики как в России, так и зарубежом. Ниже приводим данные последних исследований реальной клинической практики по оценке эффективности применения Радия-223 для лечения больных мКРРПЖ, проведенное в Финляндии. Всего в 5 центрах в исследовании участвовали 160 больных мКРРПЖ. Медиана ОВ составила 13,8 мес, медиана выживаемости без прогрессирования – 4,9 мес. Концентрация ЩФ в пределах нормы до и во время лечения Радием-223 или снижение повышенного уровня ЩФ до нормального диапазона во время лечения были ассоциированы

с лучшими показателями ОВ по сравнению с повышенными уровнями ЩФ до и во время лечения ( $p < 0,0001$ ). Высокий уровень ПСА ( $\geq 100$  нг/мл) до лечения Радием-223 был ассоциирован с меньшей ОВ по сравнению с уровнем ПСА  $< 20$  нг/мл ( $p = 0,0001$ ). Большинство пациентов (57 %) сообщили о снижении интенсивности боли. Облегчение боли указывало на лучшие показатели ОВ ( $p = 0,002$ ). Лечение Радием-223 хорошо переносилось. Возникшие НЯ были в основном низкой степени тяжести. Только у 12,5 % пациентов наблюдались НЯ III–IV степеней тяжести, чаще всего анемия, нейтропения, лейкопения и тромбоцитопения [16].

Другое многоцентровое исследование из реальной клинической практики было проведено в Японии с участием 73 пациентов из 10 учреждений. Авторы исследования оценивали ОВ, максимальное снижение показателей ЩФ, лактатдегидрогеназы, ПСА, частоту возникновения НЯ и время до патологического перелома после лечения Радием-223. Исследовательской конечной точкой была взаимосвязь между клиническими параметрами и ОВ. Медиана ОВ составила 20,9 мес. Уровни ЩФ значительно снизились по сравнению с предварительным лечением ( $p = 0,03$ ). Анемия наблюдалась у 3 (4,1 %) пациентов. Непатологические переломы были у 4 (5,5 %) мужчин. Патологический перелом наблюдался у 9 (12,3 %) пациентов: у 7 (23,3 %) из 30 пациентов, не получающих ОМА, и у 2 (4,7 %) из 43, получающих ОМА ( $p = 0,03$ ). Медиана ОВ в общей группе пациентов составила 20,9 мес. Медиана ОВ у пациентов, которые получали  $\geq 3$  циклов терапии Радием-223, составила 27,2 мес ( $p < 0,001$ ), у пациентов с уровнем гемоглобина  $\geq 120$  г/л – 27,2 мес ( $p < 0,001$ ), при

отсутствии боли в костях – 36,3 мес ( $p = 0,004$ ). Медиана ОВ у пациентов, получивших  $\leq 2$  цикла, составила 6,7 мес ( $p < 0,001$ ), с уровнем гемоглобина  $< 120$  г/л – 8,0 мес ( $p < 0,001$ ), с наличием боли в костях – 16,1 мес [17].

На конференции ASCO 2024 были представлены результаты канадского исследования из реальной клинической практики. Из 92 мужчин, получавших Радий-223 по поводу мКРРПЖ, 30 (33 %) получили 6 циклов терапии. Снижение интенсивности болевого синдрома отмечалось у 39 % пациентов. У пациентов с повышением уровня ЩФ на исходном уровне ( $n = 46$ ) в 57 % случаев наблюдалось по крайней мере снижение общего уровня ЩФ на 30 %. Снижение концентрации ПСА отмечалось у 29 % пациентов, а у 11 % наблюдалось 30 % снижение уровня ПСА. Медиана ОВ составила 9,4 мес. В течение медианы периода наблюдения 8,1 мес среди пациентов, не получавших ОМА, у 26 % отмечалось развитие патологических переломов в отличие от 3 % пациентов, получавших ОМА. Использование ОМА было ассоциировано со значительной задержкой во времени до патологического перелома (медиана не достигнута по сравнению с 15,9 мес; отношение рисков 0,20; 95 % ДИ 0,05–0,76;  $p < 0,05$ ) после корректировки на количество метастазов в костях и использования кортикостероидов. Авторы подтвердили, что в реальной клинической практике использование ОМА при проведении терапии Радием-223 ассоциировано со значительным снижением риска патологических переломов у больных мКРРПЖ [18].

В России было проведено несколько исследований клинического применения Радия-223. В 2022 г. З.А. Юрмазов и соавт. сообщили о результатах лечения больных мКРРПЖ с костными метастазами. Полный курс терапии (5–6 инъекций Радия-223) получили 47 (70,1 %) из 67 пациентов, 4 введения – 3 (4,5 %) пациента, 17 (25,4 %) пациентов прервали терапию досрочно после 1–3 курсов Радия-223. У 11 (65 %) из 17 пациентов, досрочно прервавших терапию после 1–3 инъекций, были признаки опухолевой прогрессии (увеличение количества костных или появление висцеральных метастазов), 5 (29 %) пациентов имели гематологические противопоказания, 1 (6 %) отказался от продолжения проведения терапии. В группе больных, получивших 1–4 введения Радия-223, в 2 (10 %) случаях получен частичный метаболический ответ, в 7 (35 %) наблюдалась стабилизация, в 11 (55 %) – признаки прогрессирования заболевания. На середину февраля 2022 г. умерли 9 (45 %) пациентов 1-й группы. В группе больных, получивших 5–6 введений, в 1 (2 %) случае зафиксирован полный метаболический ответ, сохраняющийся на протяжении 9 мес. Частичный метаболический ответ получен в 7 (15 %) случаях, стабилизация отмечена в 31 (66 %). В 8 (17 %) случаях зафиксировано прогрессирование, в результате которого умерли 4 (8,5 %) пациента 2-й группы. Медиана

ОВ на момент оценки результатов не достигнута в обеих группах. Интенсивность боли снизилась у 22 (74 %) из 30 (45 %) пациентов, болевой синдром купирован полностью у 4 (13 %) больных, у 4 (13 %) пациентов интенсивность боли не изменилась. У всех 12 (18 %) пациентов, получавших опиоиды, интенсивность болевого синдрома снизилась с последующим снижением потребности в опиоидах, а у 3 (25 %) опиоиды были отменены. НЯ наблюдались у 19 (28 %) пациентов, из них у 3 (4,5 %) – анемия III степени, у 2 (3 %) – тромбоцитопения III степени. В 3 (4,5 %) случаях выявлен остеомиелит нижней челюсти, авторы предположили его связь с предшествующей терапией бисфосфонатами. Авторы сделали вывод, что Радий-223 продемонстрировал эффективность для пациентов с мКРРПЖ при хорошей переносимости терапии и положительном влиянии на интенсивность болевого синдрома и качество жизни [19].

В 2024 г. О.И. Кит и соавт. опубликовали результаты применения 6 курсов Радия-223 у 15 больных мКРРПЖ на базе НМИЦ онкологии (г. Ростов-на-Дону). В 6 случаях за время лечения определялся рост уровня ПСА, показатели ЩФ находились в пределах нормы, что может говорить об отсутствии костной деструкции. До лечения болевой синдром отмечался у 12 (80 %) пациентов, у 8 из них наблюдалось его снижение уже на этапе терапии. Через 3 мес из 15 пациентов у 8 наблюдалась стабилизация процесса, у 4 – снижение уровня метаболической активности и уменьшение количества метастатических очагов, у 3 – прогрессирование заболевания с появлением новых метастатических очагов в костях скелета. У 1 пациента развилась кишечная токсичность II степени, которая появилась после 3-го введения и была медикаментозно купирована [20]. Авторы заключают, что эффективность метода, низкие уровни токсичности и возможность улучшить качество жизни за счет снижения выраженности болевого синдрома позволяют говорить о перспективности лечебной методики с применением Радия-223 у пациентов с мКРРПЖ [21].

Реальная клиническая практика показывает, что все больше пациентов начинают терапию именно с антиандрогенов нового поколения для возможности отсрочки проведения химиотерапии. Препаратом выбора у пациентов с мКРРПЖ и предшествующей терапией абиратероном или энзалутамидом в анамнезе может быть именно Радий-223, обеспечивающий смену механизма действия в целях устранения перекрестной резистентности гормональных препаратов. В этом случае химиотерапия сохраняется в качестве резерва лечения, при этом ее переносимость не ухудшается после применения Радия-223. Отложив терапию Радием-223, можно упустить то самое «терапевтическое окно» до развития висцеральных метастазов. Кроме этого, при более раннем назначении Радия-223

достигается максимальный эффект лечения при проведении полного курса лечения из 6 инъекций [22].

### Качество жизни

В работе M.J. van der Doelen и соавт. оценивалось качество жизни больных мКРППЖ, получающих лечение Радием-223. Целью этого многоцентрового проспективного когортного исследования была оценка качества жизни, связанного со здоровьем (health-related quality of life, HR-QoL), а также психологического стресса и усталости. Первичной конечной точкой было специфичное для рака и связанное с метастазами в костях HR-QoL, измеренное с помощью опросников EORTC QLQ-C30 и VM-22. Вторичными конечными точками были психологический дистресс и усталость, оцененные с помощью опросников HADS и CIS-Fatigue. Результаты анализировались во всей когорте и в подгруппах (1–3, против 4–5, против 6 инъекций Радия-223). Был проведен анализ траектории для изучения моделей HR-QoL с течением времени.

Всего в анализ были включены 122 пациента. У пациентов, которые завершили терапию, наблюдалась стабилизация показателей HR-QoL, а уровень психологического дистресса и усталости оставался стабильным, тогда как клинически значимое и статистически значимое ухудшение показателей HR-QoL, психологического дистресса и усталости с течением времени наблюдалось у пациентов, которые прекратили терапию Радием-223 досрочно. Таким образом, у пациентов, досрочно прекративших терапию Радием-223, наблюдались худшие показатели HR-QoL, психологического дистресса и усталости по сравнению с пациентами, завершившими терапию [23].

В марте 2024 г. в России был зарегистрирован Радий-223 отечественного производства (производитель

ООО «Простор Фарма») – «Радия хлорид,  $^{223}\text{Ra}$  ЛП-№(004981)-(РГ-РУ). Радий-223 производства ООО «Простор Фарма» имеет аналогичный оригинальному препарату качественный и количественный состав действующих веществ, идентичную лекарственную форму, а биоэквивалентность подтверждена результатами исследований по биодоступности. Российский Радий-223 уже начал широко применяться в онкологических учреждениях страны, демонстрируя удовлетворительные профили эффективности и безопасности, сравнимые с показателями оригинального препарата Радия-223 [23, 24].

### Заключение

- Терапия пациентов с мКРППЖ Радием-223 приводит к увеличению показателей ОВ, уменьшению количества метастатических очагов в костях скелета, снижению интенсивности болевого синдрома, при этом хорошо переносится большинством пациентов.
- Продолжительность жизни у пациентов, получивших полный курс терапии (6 инъекций), выше, чем у пациентов, завершивших лечение Радием-223 досрочно.
- Применение ОМА снижает вероятность развития патологических переломов во время лечения Радием-223.
- Для достижения преимуществ терапии Радием-223 важны правильный подбор пациентов и своевременный контроль терапии.
- Радий-223 является препаратом выбора терапии 2-й линии пациентов с мКРППЖ, входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, стандарты терапии Минздрава России, российские и зарубежные клинические рекомендации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13. Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(5):5–13. (In Russ.).
2. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005;294(4):433–9. DOI: 10.1001/jama.294.4.433
3. Kupelian P.A., Buchsbaum J.C., Elshaikh M. et al. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. Cancer 2002;95(11):2302–7. DOI: 10.1002/cncr.10977
4. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Минздрав России, 2021. Prostate cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.).
5. Gallaher J., Cook L.M., Gupta S. et al. Improving treatment strategies for patients with metastatic castrate resistant prostate cancer through personalized computational modeling. Clin Exp Metastasis 2014;31:991–9. DOI: 10.1007/s10585-014-9674-1
6. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
7. Bubendorf L., Schöpfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol 2000;31(5):578–83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698

8. 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. *Lancet Oncol* 2019;20(3):408–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X
9. 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
10. Алексеев Б.Я., Томбаль Б., Кельн А.А. Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей. *Онкоурология* 2021;17(4):112–4. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-112-114  
Alekseev B.Ya., Tombal' B., Kel'n A.A. Prostate cancer in disabled settings. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):112–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-112-114
11. Gillessen S. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; September 13–17, 2024; Barcelona, Spain. Abstract LBA1.
12. Maughan B.L., Kessel A., McFarland T.R. et al. Radium-223 plus enzalutamide versus enzalutamide in metastatic castration-refractory prostate cancer: final safety and efficacy results. *Oncologist* 2021;26(12):1006–e2129. DOI: 10.1002/onco.13949
13. Morris M.J., De Wit R., Vogelzang N.J. et al. A phase III trial of docetaxel versus docetaxel and radium-223 (Ra-223) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): DORA. *J Clin Oncol* 2021;39:TP5091.
14. Bruland Ø.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H. et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the  $\alpha$ -emitter  $^{223}\text{Ra}$ : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6250s–7s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841
15. Kerr C.  $^{223}\text{Ra}$  targets skeletal metastases and spares normal tissue. *Lancet Oncol* 2002;3(8):453. DOI: 10.1016/S1470-2045(02)00835-5
16. Hyvärkkä A., Kääriäinen O.S., Utriainen T. et al. Radium-223 dichloride treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer in Finland: A real-world evidence multicenter study. *Cancer Med* 2023;12(4):4064–76. DOI: 10.1002/cam4.5262
17. Matsumoto T. Effectiveness and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases in real-world practice: a multi-institutional study. *Int J Urol* 2023;30(2):139–46.
18. Zhang H. Survival and fracture risk with radium-223 therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC): a real-world analysis. *J Clin Oncol* 2024;42:50.
19. Юрмазов З.А., Усынин Е.А., Медведева А.А. и др. Клинический опыт применения радия-223 у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. *Онкоурология* 2022;18(1):70–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-70-76.  
Yurmazov Z.A., Usynin E.A., Medvedeva A.A. et al. Clinical experience of using the radium-223 in patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):70–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-70-76
20. Van der Doelen M.J., Oving I.M., Wyndaele D.N.J. et al. Health-related quality of life, psychological distress, and fatigue in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223 therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(1):142–50. DOI: 10.1038/s41391-022-00569-8
21. Кит О.И., Максимова Н.А., Гусарева М.А. и др. Применение внутривенной радионуклидной терапии радия хлоридом [ $^{223}\text{Ra}$ ] у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Южно-Российский онкологический журнал* 2024;5(4):6–13.  
Kit O.I., Maksimova N.A., Gusareva M.A. et al. Intravenous radionuclide therapy with radium chloride [ $^{223}\text{Ra}$ ] in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2024;5(4):6–13. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-4-1
22. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики. *Онкоурология* 2020;16(4):129–35. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-129-135  
Matveev V.B., Markova A.S. Efficacy and safety of radium-223 in routine clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):129–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-129-135
23. <https://www.pharmjournal.ru/jour/announcement/view/1527>
24. <https://prostorpharma.ru/preparaty/rflp-radiya-xmlorid-223ra/>

#### Вклад авторов

В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи.

#### Authors' contributions

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
B.Ya. Alekseev: developing the research design.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>  
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>  
К.М. Ньюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.12.2024. Принята к публикации: 23.12.2024. Опубликовано онлайн: 24.02.2025.  
Article submitted: 09.12.2024. Accepted for publication: 23.12.2024. Published online: 24.02.2025.