

Нуклидная терапия радия-223 хлоридом. Штрихи к портрету пациента

В.Н. Ощепков^{1, 2}, П.Б. Зотов¹, Р.М. Исмаков³, А.М. Хазимов³, И.Д. Тукманбетов³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»;
Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³ГБУЗ «Оренбургский областной онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, проспект Гагарина, 11

Контакты: Василий Николаевич Ощепков basile-os@yandex.ru

Первый и в настоящий момент единственный препарат из группы альфа-эмиттеров – радий-223 (²²³Ra). По данным плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы при наличии костных метастазов и отсутствии висцерального распространения применение ²²³Ra увеличивает показатели общей выживаемости, период до развития костных осложнений и существенно улучшает качество жизни. Имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности раннего применения ²²³Ra в сочетании с энзалутамидом или абиратероном у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы с костными метастазами до начала лечения таксанами. На сегодняшний день остается нерешенным вопрос о встраивании современной нуклидной терапии в принятую систему лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, костный метастаз, боль, радий-223, стронций-89, самарий-153, абиратерон, энзалутамид, доцетаксел, общая выживаемость

Для цитирования: Ощепков В.Н., Зотов П.Б., Исмаков Р.М. и др. Нуклидная терапия 223-радия хлоридом. Штрихи к портрету пациента. Онкоурология 2018;14(4):87–94.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-87-94

Radionuclide therapy with radium-223 chloride. A few strokes to the patient's portrait

V.N. Oschepkov^{1, 2}, P.B. Zotov¹, R.M. Ismakov³, A.M. Khazimov³, I.D. Tukmanbetov³

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625041, Russia;

³Orenburg Regional Oncological Dispensary; 11 Gagarina Prospekt, Orenburg 460021, Russia

Radium-223 is the 1st nuclide medicine from the group of alpha emitters, its use is associated with an increase in overall survival, a delay to bone complications and a significant improvement the quality of life, proven placebo-controlled randomized studies in patients with castration-resistant prostate cancer in the presence of bone metastases and no visceral ones. Perhaps the early use of radium-223 in combination with enzalutamide or abiraterone in castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases, before the start of treatment with taxanes is reasonable. Today, the issue of embedding modern nuclide therapy in the accepted system of treating castration-resistant prostate cancer.

Key words: castration-resistant prostate cancer, bone metastase, pain, radium-223, strontium-89, samarium-153, abiraterone, enzalutamide, docetaxel, overall survival

For citation: Oschepkov V.N., Zotov P.B., Ismakov R.M. et al. Radionuclide therapy with radium-223 chloride. A few strokes to the patient's portrait. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):87–94.

Введение

Несмотря на прогресс в области лечения рака предстательной железы (РПЖ) и относительно благоприятное течение в первую очередь локализованных стадий низкого риска прогрессирования, статистика свидетельствует об увеличении популяции больных метастатическим РПЖ в силу распростра-

ненности заболевания, имеющей тенденцию к накоплению из-за достаточно длительной продолжительности жизни пациентов. Помимо этого, несмотря на успехи скрининга РПЖ, большинство пациентов выявляют уже с распространенной стадией заболевания. При условии постоянного роста заболеваемости и тропности к скелетному метастазированию это фор-

мирует внушительную группу пациентов с РПЖ и костными метастазами. Известно, что у большинства больных распространенным РПЖ, несмотря на хороший инициальный ответ на андрогендепривационную терапию, отмечается прогрессирование заболевания с развитием кастрационно-рефрактерной формы [1].

Появление костных метастазов, а также увеличение их числа коррелируют с потерей чувствительности опухоли к андрогенам. Более чем у 90 % пациентов с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) выявляются костные метастазы [2]. Они имеют ярко выраженную клиническую картину, характеризующуюся в первую очередь болевым синдромом. Вторым по частоте встречаемости является развитие патологических переломов прежде всего за счет компрессионных переломов осевого скелета, сопровождающихся компрессией спинного мозга и приводящих к стойкой инвалидизации пациентов. Костные метастазы нарушают тонкий гомеостатический баланс в костной ткани, определяющий процессы формирования и резорбции кости, опосредованный функционированием клеток окружения — остеобластов и остеокластов. При этом происходит нарушение нормальной костной структуры, которое проявляется возникновением болевого синдрома, обуславливающего низкое качество жизни больного [3–5].

Цель исследования — на основании уже опубликованных данных оценить роль радионуклидной терапии с учетом последних достижений лекарственного лечения пациентов с КРРПЖ.

До недавнего времени стандартная терапия КРРПЖ и костных метастазов включала гормональную депривацию и химиотерапию доцетакселом, которая стала первым доступным вариантом лечения, заметно увеличивающим общую выживаемость пациентов с КРРПЖ. В то же время применение таксанов связано с развитием тяжелых гематологических побочных эффектов [6, 7]. С учетом успешного использования таксанов в лечении КРРПЖ дальнейшие исследования привели к созданию новых терапевтических агентов, так называемых гормональных препаратов 2-й линии: абиратерона и энзалутамида [8]. Помимо химиотерапии успешно применяется паллиативная лучевая терапия, которая позволяет достичь заметного уменьшения уровня болевых ощущений в 50–80 % случаев и полного избавления от болей в 20–50 %. По крайней мере в половине случаев длительность противоболевого эффекта превышает 6 мес, а частота развития рецидива, наблюдаемая в 40 % случаев, регистрируется в сроки до 1 года [9]. Дистанционная лучевая терапия не рассматривается у пациентов, имеющих более 2 костных метастатических очагов одновременно, из-за экстремального риска развития необратимой миелосупрессии. Другой причиной,

исключающей массовое использование дистанционного лучевого лечения в качестве главной терапевтической опции, является численное ограничение группы — всего лишь 10 % от всех пациентов с КРРПЖ и костными метастазами [10].

При наличии множественных костных метастазов возникает необходимость системного лучевого воздействия в виде нуклидной терапии. Нуклидная противоболевая терапия изотопами стронция-89 (^{89}Sr), самария-153 (^{153}Sm), рения-188 (^{188}Re ; для данного изотопа нет хорошо исследованного коммерческого образца радиофармацевтического препарата) при наличии костных метастазов у больных РПЖ демонстрирует свою эффективность в 60–80 % случаев при медиане наступления эффекта 2–4 мес.

В отличие от системной химиотерапии остеотропные радиофармацевтические препараты имеют жестко детерминированную мишень в человеческом организме и доставляют излучение непосредственно в костную ткань. Убедительные данные, доказывающие влияние этих радиофармацевтических препаратов на общую выживаемость больных КРРПЖ, отсутствуют. Кроме того, имеются данные, демонстрирующие или незначительное увеличение продолжительности жизни пациентов (при том что достоверность этих исследований была скомпрометирована во время неоднократных попыток воспроизведения полученных результатов), или вовсе отрицающие пользу радионуклидной терапии с точки зрения продления жизни. В отдельных публикациях продемонстрировано уменьшение продолжительности жизни, связанное с развитием гематологической токсичности, однако уровень достоверности в этих исследованиях также не был достигнут [11–14]. Обратной стороной применения бета-эмиттеров являются острые побочные эффекты, которые наблюдаются на 3–6-й неделе и проявляются в виде обратимой миелосупрессии средней степени тяжести [15, 16]. В любом случае все эти действия носят исключительно симптоматический характер и существенно не влияют на общую выживаемость больных КРРПЖ. Помимо этого, имеется ограничение использования радионуклидной терапии у пациентов с так называемым суперсканом при остеосцинтиграфии во избежание необратимой миелосупрессии [17].

Главной инновацией в области нуклидной терапии костных метастазов стало применение первого в своем классе альфа-излучающего изотопа радия-223 (^{223}Ra), который в большом рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировал увеличение общей выживаемости пациентов и уменьшение времени до первого симптоматического скелетного события по сравнению с плацебо [18]. Этот радионуклид наиболее соответствует пониманию идеального радиофармацевтического препарата для лечения костных

метастазов, характеризующегося минимальной глубиной воздействия в ткани (2–10 клеточных диаметра) и высокой линейной передачей энергии. Уникальный механизм действия ^{223}Ra заключается в том, что альфа-частицы производят летальные, не поддающиеся восстановлению двуцепочечные разрывы ДНК в опухолевых клетках независимо от насыщения ткани кислородом, что обеспечивает целенаправленное уничтожение опухолевых клеток при минимальном повреждении костного мозга и связанной с ним гематологической токсичностью. Кроме того, относительно короткий период полураспада (11,4 сут) уменьшает вероятность развития побочных эффектов. Результаты недавнего исследования на остеобластической модели, индуцированной клетками РПЖ, полученной от пациентов с остеобластами, позволяют предположить, что ^{223}Ra контролирует как пролиферацию остеобластов, так и рост самой опухоли [19].

Обнадеживающие результаты предыдущих исследований I и II фаз ^{223}Ra , продемонстрировавшие благоприятный профиль безопасности препарата и увеличение общей выживаемости, явились предпосылкой для проведения исследования III фазы Alpharadin при симптоматическом РПЖ (ALSYMPCA) [20, 21]. В этом рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивались эффективность и безопасность ^{223}Ra по сравнению с плацебо у пациентов с хроническим болевым синдромом и костными метастазами. В исследование был включен 921 пациент с гистологически подтвержденным прогрессирующим РПЖ с ≥ 2 метастазами в костях и без выявленных висцеральных метастазов. Больные применяли доцетаксел или не получали химиотерапию по общесоматическим соображениям или по причине отказа от лечения доцетакселом. Пациенты должны были регулярно использовать обезболивающие препараты или получать дистанционную лучевую терапию для купирования болей в костях, связанных с опухолевым процессом, в течение предыдущих 12 нед. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения 6 инъекций ^{223}Ra (внутривенная инъекция 50 КБк/кг массы тела) или плацебо с интервалами 4 нед. До рандомизации пациенты были стратифицированы с помощью предшествующего лечения доцетакселом (да или нет), исходного уровня щелочной фосфатазы (< 220 Ед/л или ≥ 220 Ед/л) и текущего использования бисфосфоната (да или нет). Запланированный период наблюдения составил 3 года после первой инъекции. Основной конечной точкой эффективности была общая выживаемость, вторичные конечные точки – время до возникновения первого костного события, изменение уровней простатспецифического антигена (ПСА) и щелочной фосфатазы и оценка качества жизни. В окончательном анализе применение ^{223}Ra достоверно увеличило медиану

выживаемости пациентов на 3,6 мес (14,9 мес против 11,3 мес). Преимущество ^{223}Ra было одинаковым для всех подгрупп пациентов, классифицированных по уровню щелочной фосфатазы, применению бисфосфонатов, опиоидов, сохранению работоспособности, предшествующему использованию или неиспользованию доцетаксела, а также по числу метастазов [18]. Таким образом, терапия ^{223}Ra как единственным радиофармацевтическим агентом увеличила показатели общей выживаемости пациентов с КРППЖ.

В клинических испытаниях терапевтических средств у пациентов с КРППЖ, проведенных до ALSYMPCA, скелетные осложнения были описаны как связанные со скелетом негативные события, которые включали патологический перелом, сдавление спинного мозга, лучевую терапию, травматологическое или ортопедическое оперативное вмешательство и изменение противоопухолевой терапии для лечения ассоциированной с костными метастазами боли [21, 22]. В ALSYMPCA вторичной конечной точкой стало основанное на клиническом проявлении время до первого симптоматического скелетного события, определяемого как использование дистанционной лучевой терапии для облегчения боли в костях, возникновение нового патологического перелома, сдавление спинного мозга или ортопедическое хирургическое вмешательство, связанное с опухолью. Важно, что использование ^{223}Ra достоверно увеличило медиану времени до первого симптоматического скелетного события на 5,8 мес по сравнению с плацебо (15,6 мес против 9,8 мес). Кроме того, применение ^{223}Ra значительно снизило частоту использования дистанционной лучевой терапии и риск сдавления спинного мозга по сравнению с плацебо. Также была отмечена статистически незначимая тенденция к снижению риска симптоматического патологического перелома кости или необходимости в ортопедической хирургии, связанной с опухолью [23].

Механизм действия изотопа ^{223}Ra предполагает первичный эффект, регистрируемый по содержанию щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а не по уровню ПСА, в отличие от гормональных агентов, направленных на сигнальный путь андрогенных рецепторов, для которых уровень ПСА может указывать на терапевтический эффект. Более того, обнаружено, что содержание щелочной фосфатазы является более клинически значимым маркером, чем уровень ПСА, для метастазирования в кости при РПЖ [23–25]. В исследовании ALSYMPCA лечение ^{223}Ra по сравнению с плацебо привело к значительному увеличению доли пациентов со снижением уровня щелочной фосфатазы как минимум на 30 % (47 % против 3 % в группе плацебо) [18]. В течение периода наблюдения 3 года в исследовании ALSYMPCA показано, что лечение альфа-эмиттером приводит к быстрому и устойчивому

снижению уровня щелочной фосфатазы, что коррелировало с общей выживаемостью [26]. В то же время терапия ^{223}Ra значительно увеличила среднее время повышения уровня ПСА [27]. Эти обнадеживающие результаты динамики уровней щелочной фосфатазы и ПСА у пациентов, получавших изотоп ^{223}Ra , требуют подтверждения в дополнительных клинических исследованиях, а определение биомаркеров эффективности альфа-излучающего изотопа остается проблемой.

Терапия ^{223}Ra по сравнению с плацебо клинически значимо улучшала качество жизни пациентов, которое измерялось с помощью теста FACT-P в течение периода лечения (25 % против 16 %). В последующем анализе оценка влияния ^{223}Ra на качество жизни, связанное со здоровьем, продемонстрировала наибольшую пользу от лечения при стабильном заболевании (прогрессирование заболевания, подтвержденное изменением уровней ПСА и щелочной фосфатазы, а также возникновение скелетных осложнений) [27]. В сочетании с эффективностью ^{223}Ra в уменьшении времени до развития негативных событий, связанных со скелетом, эти результаты указывают на важность более раннего использования альфа-эмиттера при прогрессировании заболевания для предотвращения костных осложнений, которые могут привести к снижению качества жизни пациентов. Последующий анализ ALSYMPCA показал, что наибольшая вероятность наступления значимого симптоматического эффекта по сравнению с плацебо наблюдается на 16-й и 24-й неделях лечения, при этом сам симптоматический эффект не коррелировал с динамикой изменения уровней биохимических маркеров. Поэтому исследователи сделали вывод о том, что облегчение боли не должно использоваться как мера эффективности нуклидной терапии и не является руководством к принятию решения об окончании или продолжении лечения. Вместо этого стоит прибегать к адекватной анальгезии, чтобы гарантировать получение пациентами рекомендуемого курса из всех 6 инъекций препарата ^{223}Ra для достижения эффекта и увеличения продолжительности жизни [27].

Из 921 пациента, рандомизированного в исследовании ALSYMPCA, 901 больной был включен в группу безопасности. Безопасность применения ^{223}Ra была ранее детально изучена для всей популяции пациентов, включенных в ALSYMPCA, в которой рассматривались также сочетания базовой радионуклидной терапии с предшествующим применением доцетаксела, сопутствующей дистанционной лучевой терапией, исходным назначением опиоидов [28]. Дихлорид ^{223}Ra хорошо переносился без клинически значимых различий в частоте возникновения гематологических нежелательных явлений между экспериментальными группами: фебрильная нейтропения отмечена у 1 (<1 %) пациента в каждой группе, летальная тромбоцитопения — у 1 пациента в группе ^{223}Ra ,

без признаков кровотечения [18]. Кроме того, химиотерапия после нуклидной терапии оказалась хорошо переносимой. Изучаемый альфа-эмиттер оставался безопасным и хорошо переносимым в течение всего 3-летнего периода наблюдения.

Благоприятный профиль безопасности, продемонстрированный в исследовании ALSYMPCA, явился предпосылкой для проведения проспективного когортного 7-летнего исследования долгосрочного профиля безопасности у пациентов с КРППЖ, получивших ^{223}Ra в реальных условиях (REASSURE). Главной задачей исследования стало определение оптимального режима адаптации данного метода лечения в уже имеющуюся схему терапии КРППЖ. На сегодняшний день данные ALSYMPCA убедительно свидетельствуют об отсутствии связи побочных эффектов с проведением дистанционной лучевой терапии. Более diskutабельным явился опыт применения ^{223}Ra у пациентов с предшествующей химиотерапией доцетакселом, которая была на момент начала исследования ALSYMPCA единственной доступной возможностью, улучшающей профиль общей выживаемости. Предварительно установленный анализ подгрупп исследовал эффективность и безопасность ^{223}Ra при предшествующем применении доцетаксела. Нуклидная терапия альфа-излучающим изотопом увеличивала медиану выживаемости по сравнению с плацебо независимо от предшествующего использования доцетаксела [29]. В соответствии с известной гематологической токсичностью доцетаксела пациенты, которые ранее получали этот препарат, имели более высокую частоту развития тромбоцитопении при последующем применении ^{223}Ra по сравнению с плацебо (9 % против 3 %), тогда как среди пациентов без предшествующей терапии доцетакселом частота тромбоцитопении была сходной между группами активного лечения и плацебо (3 % против 1 %). Эти данные легли в основу рекомендации по использованию ^{223}Ra при КРППЖ независимо от предшествующего применения таксанов [15, 27]. Важным также является вывод о безопасности химиотерапии доцетакселом после применения ^{223}Ra [30].

В то же время безопасность конкурентной химиотерапии, несмотря на проводившиеся пилотные исследования, остается плохо изученной, что и легло в основу имеющейся рекомендации о нежелательном параллельном использовании химиотерапии и нуклидной терапии альфа-эмиттерами. Последнее является серьезным ограничивающим фактором, о чем пойдет речь ниже.

С одной стороны, имеется достаточная доказательная база применения препаратов 2-й линии гормональной терапии, влияние которых на общую выживаемость документировано при самостоятельном использовании больными КРППЖ. Так, в исследовании COU-AA-301 сочетание абиратерона

с преднизолоном увеличивало выживаемость по сравнению с плацебо (14,8 мес против 10,9 мес) у пациентов с КРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел [31]. Более позднее исследование COU-AA-302 легло в основу предложения использования абиратерона в 1-й линии терапии больных КРРПЖ [32]. Другой агент – энзалутамид – в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AFFIRM увеличил общую выживаемость по сравнению с плацебо (18,4 мес против 13,6 мес) у пациентов с КРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел. Интересно, что энзалутамид снижал риск смерти на 29 % по сравнению с плацебо у пациентов, не получавших химиотерапию. Данный агент также был впоследствии рекомендован в 1-й линии терапии КРРПЖ [1]. Важно отметить, что оба химиотерапевтических агента (абиратерон и энзалутамид) обладают перекрывающейся токсичностью с ^{223}Ra , что еще больше снижает вероятность возникновения серьезных побочных эффектов, отмечающихся при лечении, и предполагает потенциальную дополнительную клиническую выгоду.

Стартовавшее в 2013 г. в США проспективное интервенционное многоцентровое исследование программы расширенного доступа (EAP), в которое были рекрутированы 184 пациента с КРРПЖ и симптомами костных метастазов, получавшие или не получавшие химиотерапию доцетакселом, или абиратероном, или энзалутамидом, не позволило получить полноценные данные по безопасности из-за его досрочного окончания. Эти результаты были частично получены только в международном исследовании EAP. Тем не менее было установлено увеличение продолжительности жизни у пациентов, получавших одновременно абиратерон или энзалутамид и изотопную терапию ^{223}Ra по сравнению с только системной лучевой терапией [33, 34]. Исследования безопасности сочетания нуклидной терапии ^{223}Ra и энзалутамида носят противоречивый характер (ERA223, NCT02043678 и NCT02194842). Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Каким образом необходимо выстроить стратегию применения радионуклидного препарата ^{223}Ra для обеспечения достаточного эффекта? Как следует интегрировать данное лечение в уже сложившуюся парадигму терапии больных КРРПЖ?

В имеющихся доступных публикациях нет ответов на эти вопросы. Известно, что лечение ^{223}Ra по сравнению с нуклидной терапией бета-эмиттерами может увеличивать общую выживаемость пациентов с КРРПЖ и имеет существенно лучший профиль безопасности. Если ранее нуклидная терапия рассматривалась исключительно как симптоматическая опция – терапия «последнего шанса», нуклидная терапия альфа-эмиттерами не только открывает возможность улучшить качество жизни за счет симптоматического

эффекта, но и реально оказывает влияние на продолжительность жизни пациентов в сочетании с хорошим профилем безопасности, что делает резонным для клинициста раннее назначение данного радиоизотопного лечения. С другой стороны, имеющиеся в настоящее время ограничения формального порядка ставят жесткие рамки для врача, курирующего больного КРРПЖ.

На сегодняшний день рекомендации по назначению нуклидной терапии ^{223}Ra сводятся к следующим положениям: терапия показана больным КРРПЖ с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов с доказанным прогрессированием заболевания после предыдущего режима лечения (увеличение уровня ПСА, усиление боли, появление новых очагов по данным радиологического исследования) при уровне гемоглобина ≥ 100 г/л, числе тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л и нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л. В случае предшествующей терапии рекомендуется ее прекращение, а при применении доцетаксела необходим перерыв перед началом нуклидной терапии не менее 8 нед во избежание развития кумулятивной гематологической токсичности. В качестве примера сложности выбора тактики лечения представляем клинические наблюдения.

Клинический случай 1

Пациент А., 62 лет, с 2015 г. страдает РПЖ (T2cN0M0), по поводу которого проведена радикальная простатэктомия. Послеоперационное гистологическое заключение: аденокарцинома предстательной железы (3 + 4). После достаточно короткого «светлого промежутка» в течение 1 года у пациента было отмечено прогрессирование заболевания в виде увеличения парааортальных лимфатических узлов. В связи с этим пациенту назначена андрогендепривационная терапия. Еще через полтора года на фоне прогрессирования заболевания в виде возникновения болей в костях скелета и множественных очагов метастатического поражения скелета, а также появления опухолевых очагов в легких, установленных по данным позитронно-эмиссионной томографии с холином, был диагностирован КРРПЖ (уровень ПСА превысил 100 нг/мл). Пациенту начата химиотерапия доцетакселом, на фоне которой отмечено существенное улучшение – снижение уровня ПСА до 0,3 нг/мл. Лечение пациентом переносилось хорошо, какой-либо существенной гематотоксичности не зарегистрировано.

Летом 2018 г. больной отметил существенное усиление болей в грудной клетке, был выявлен рост уровня ПСА до 11 нг/мл. По данным сцинтиграфии обнаружено появление новых метастатических очагов в грудном отделе позвоночника и ребрах, при этом при позитронно-эмиссионной томографии с холином зарегистрировано отсутствие биохимической активности ранее выявленных очагов в легких. У пациента рассматривался вариант перехода на 2-ю линию химиотерапии таксанами,

но с учетом выраженного болевого синдрома было принято решение о проведении симптоматической нуклидной терапии ^{153}Sm оксабиформом.

С одной стороны, выбор терапии выполнен согласно стандартам, наличие висцеральных метастазов диктует необходимость продолжения лечения таксанами, с другой — остается сомнение в правильности выбранной тактики. Возможно, пациент мог бы получить большую пользу от недокументированного назначения off-label, например энзалутамида и нуклидной терапии ^{223}Ra , с учетом прогрессирования заболевания в первую очередь за счет костного поражения, и нуклидная терапия альфа-эмиттерами помимо получения симптоматического эффекта могла бы вызвать существенное уменьшение объема опухолевой ткани.

Клинический случай 2

Пациент Д., 73 лет, с 2009 г. страдает РПЖ (T2cN0M0). Дебют заболевания наблюдался сразу с костных поражений, которые были расценены как метастатические лишь спустя несколько лет. Пациенту была назначена андрогендепривационная терапия, через 3 года на фоне уверенного снижения уровня ПСА до 0,3 нг/мл было выполнено лучевое лечение в дозе 70 Гр стандартного фракционирования расщепленным курсом. Начиная с 2015 г. было отмечено появление очагов гиперфиксации радиофармацевтического препарата по данным сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Далее на фоне андрогенной депривации и применения бисфосфонатов неоднократно проводилось лучевое лечение отдельных метастатических очагов поражения скелета. В общей сложности были подвергнуты облучению следующие области скелета: позвоночник от XII грудного до III поясничного, тело правой подвздошной кости.

В конце 2017 г. у больного был диагностирован КРРПЖ с множественным поражением всего скелета, отмечены повышение уровня ПСА до 56 нг/мл и существенное усиление болевого синдрома. В связи с этим начата химиотерапия доцетакселом. Согласно рекомендациям терапия таксанами была остановлена. После 1 курса пациенту была назначена радионуклидная терапия. Пациент получил 2 инъекции ^{223}Ra хлорида в дозе 55 кБк. На фоне лечения был зафиксирован экстремальный рост уровня ПСА сначала до 712 нг/мл, затем до 1016 нг/мл. После 2-го введения у пациента развились тромбоцитопения ($67 \times 10^9/\text{л}$) и анемия (77 г/л), что явилось причиной отказа от дальнейшей нуклидной терапии. Пациент начал получать абиратерон.

Отметим, что пациент имел существенный предлеженный фон: лучевая терапия позвоночника и других плоских костей, терапия таксанами. Предлеженный фон не позволил закончить начатое лечение альфа-эмиттером, создав условия для развития миелотоксичности даже при применении такого безопасного препарата, как ^{223}Ra . В случае прогрессирования заболевания

отказ от химиотерапии привел к риску развития висцерального метастазирования на фоне нуклидной терапии, оказывающей влияние исключительно на костные очаги. Ретроспективно в этой ситуации видится очевидной польза, которую мог бы получить больной от своевременно начатой терапии энзалутамидом или абиратероном с дальнейшим привлечением нуклидного лечения альфа-эмиттером.

Лечение костных метастазов у пациентов с КРРПЖ с помощью альфа-излучающего изотопа ^{223}Ra , безусловно, представляет собой новый эффективный и безопасный метод. С другой стороны, осталось немало вопросов, требующих дальнейшего изучения, в первую очередь по применению безопасных препаратов для лечения отдаленных метастазов у пациентов с КРРПЖ, таких как энзалутамид и абиратерон, обеспечивающих достаточно надежный контроль всей опухолевой массы, открывающих возможность безопасного раннего назначения ^{223}Ra и оставляющих терапию таксанами для последующего лечения висцеральных метастазов. Данный подход требует пересмотра всей парадигмы лечения данной категории пациентов, требующей переноса препаратов 2-й линии на первый план.

Также необходимо ответить на вопрос: когда наиболее эффективно применение нуклидной терапии, а пациент получит максимальный выигрыш с точки зрения как продолжительности жизни, так и лечения симптоматических проявлений болезни, отрицательно влияющих на качество жизни.

Немаловажным является то, что комбинированное лечение, включающее нуклидную терапию альфа-эмиттерами, достаточно затратно, особенно с учетом необходимости применения гормональноактивных препаратов 2-й линии, таких как абиратерон или энзалутамид. Остается без ответа вопрос об эффективности инвестиций в качество и продолжительность жизни больного КРРПЖ, тем более что темп развития событий при КРРПЖ порой не оставляет времени на подбор оптимальных условий применения нуклидной терапии альфа-излучающим изотопом ^{223}Ra .

Наконец, сможет ли появление альфа-эмиттеров полностью вытеснить из арсенала радиологов прежние препараты класса бета-эмиттеров, достаточно эффективные, хотя и не оказывающие влияния на продолжительность жизни. С другой стороны, смена парадигмы нуклидной терапии с применением таких препаратов, как энзалутамид и абиратерон, может дать пищу для размышления о роли и месте «ветеранов» нуклидной терапии. Таким образом, вопрос о том, каков идеальный портрет пациента, подлежащего нуклидной терапии, требует дальнейшего изучения.

Заключение

Системная лучевая терапия альфа-излучающим изотопом ^{223}Ra является новой эффективной и без-

опасной опцией лечения больных КРРПЖ с костными метастазами, требующей дальнейшего изучения и встраивания в принятую схему терапии данной категории больных и, возможно, полного ее

пересмотра. По-видимому, раннее назначение ^{223}Ra и гормональных препаратов 2-й линии даст возможность улучшить результаты лечения больных КРРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. PMID: 25601341.
- Bubendorf L., Schopfer 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. PMID: 10836297.
- DePuy V., Anstrom K.J., Castel L.D. et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007;15(7):869–76. DOI: 10.1007/s00520-006-0203-x. PMID: 17262196.
- Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W. et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1005–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000024395.86788.cc. PMID: 12187209.
- Coleman R., Brown J., Terpos E. et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev* 2008;34(7):629–39. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.05.001. PMID: 18579314.
- Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.
- 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. PMID: 15470213.
- Attard G., Parker C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer. *Lancet* 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61947-45.
- Falkmer U., Järhult J., Wersäll P. et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5–6):620–33. PMID: 14596519.
- Зотов П.Б., Кудряков А.Ю., Зувев В.Ю. и др. Модель системы учета хронического болевого синдрома в онкологической клинике. *Академический журнал Западной Сибири* 2018;14(2):70–2. [Zotov P.B., Kudryakov A.Yu., Zuev V.Yu. et al. Model of the system of accounting for chronic pain syndrome in the oncological clinic. *Academicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri* = Academic Journal of Western Siberia 2018;14(2):70–2. (In Russ.)].
- Bilen M.A., Johnson M.M., Mathew P. et al. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer. *Cancer* 2015;121(1):69–76. DOI: 10.1002/cncr.28971. PMID: 25155428.
- Parker C., Gillessen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222. PMID: 26205393.
- Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости. Новые возможности. *Вопросы онкологии* 2015;61(1):14–9. [Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Voloznev L.V. Radionuclide therapy for bone metastases. New opportunities. *Voprosy onkologii* = Questions of Oncology 2015; 61 (1): 14–9. (In Russ.)].
- Brady D., Parker C., O’Sullivan J.M. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J* 2013;19(1):71–8. DOI: 10.1097/PPO.0b013e318282479b. PMID: 23337760.
- Townsend P.W., Rosenthal H.G., Smalley S.R. et al. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2345–50. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.11.2345. PMID: 7669102.
- Schulte M., Hartwig E., Sarkar M. et al. Endoprosthetic treatment of metastatic pathological fractures. *Anticancer Res* 1998;18(3C):2251–2. PMID: 9703795.
- Heianna J., Toita T., Endo W. et al. Concurrent use of strontium-89 with external beam radiotherapy for multiple bone metastases: early experience. *Ann Nucl Med* 2015;29(10):848–53. DOI: 10.1007/s12149-015-1010-6. PMID: 26266885.
- 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. PMID: 23863050.
- Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R. et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6250s–7s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841. PMID: 17062709.
- Nilsson S., Larsen R.H., Fossa S.D. et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11(12):4451–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244. PMID: 15958630.
- Nilsson S., Franzen L., Parker C. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):587–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X. PMID: 17544845.
- Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458–68. DOI: 10.1093/jnci/94.19.1458. PMID: 12359855.
- Fizazi K., Carducci M., Smith M. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. PMID: 21353695.
- 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. PMID: 24836273.
- Sonpavde G., Pond G.R., Berry W.R. et al. Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy. *Urol Oncol* 2012;30(5):607–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.07.002. PMID: 20888271.
- Wymenga L.F., Boomsma J.H., Groenier K. et al. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int* 2001;88(3):226–30. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02275.x. PMID: 11488734.
- Nilsson S. Radionuclide therapies in prostate cancer: integrating radium-223 in the treatment of patients with metastatic castra-

- tion-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18(2):14. DOI:10.1007/s11912-015-0495-4. PMID: 26779616.
28. Nilsson S. Radium-223 dichloride for the treatment of bone metastatic castration-resistant prostate cancer: an evaluation of its safety. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(7):1127–36. DOI: 10.1517/14740338.2015.1045874. PMID: 26022669.
 29. 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. PMID: 25439694.
 30. Humm J.L., Sartor O., Parker C. et al. Radium-223 in the treatment of osteoblastic metastases: a critical clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(5):898–906. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.061. PMID: 25832684.
 31. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
 32. 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. PMID: 22894553.
 33. Vogelzang N.J., Fernandez D.C., Morris M.J. et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 7):abstr. 247.
 34. Saad F., Carles J., Gillissen 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. PMID: 27473888.

Вклад авторов

В.Н. Ощепков: написание текста рукописи;
 П.Б. Зотов: редактирование рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Р.М. Исмаков: подготовка обзора, редактирование (верификация) клинических данных, обзор публикаций по теме статьи;
 А.М. Хазимов, И.Д. Тукманбетов: подготовка клинического материала (клинических случаев).

Authors’ contributions

V.N. Oschepkov: article writing,
 P.B. Zotov: article editing, reviewing of publications of the article’s theme;
 R.M. Ismakov: article preparation, the clinical data editing (verification), reviewing of publications of the article’s theme;
 A.M. Khazimov, I.D. Tukmanbetov: clinical material (clinical cases) preparation.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Н. Ощепков/V.N. Oschepkov: <https://orcid.org/0000-0002-9228-851X>
 П.Б. Зотов/P.B. Zotov: <https://orcid.org/0000-0002-1826-486X>
 Р.М. Исмаков/R.M. Ismakov: <https://orcid.org/0000-0003-3516-5879>
 А.М. Хазимов/A.M. Khazimov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
 И.Д. Тукманбетов/I.D. Tukmanbetov: <https://orcid.org/0000-0002-0907-3121>

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

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

Статья поступила: 19.10.2018. **Принята к публикации:** 18.12.2018.
Article received: 19.10.2018. **Accepted for publication:** 18.12.2018.