

Системная альфа-радиотерапия радием-223: таргетное лечение больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости

М.И. Волкова¹, А.С. Ольшанская^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²кафедра онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Спектр подходов к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России включает химиотерапию (доцетаксел, кабацитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (абиратерон, энзалутамид) и системную альфа-радиотерапию (дихлорид радия-223). Радий-223 – радиоактивный кальциевый миметик, селективно кумулирующийся в метастатически пораженной костной ткани. В регистрационном исследовании доказано, что радий-223 достоверно увеличивает общую выживаемость и время до первого скелетного осложнения при кастрационно-резистентном раке предстательной железы с симптомными метастазами в кости у больных без висцеральных метастазов. Цель обзора – определение профиля пациентов, способных получить наибольший выигрыш от назначения системной радиотерапии, а также выделение оптимального места радия-223 в последовательности лекарственных агентов, применяемых при кастрационно-резистентном раке предстательной железы.

Ключевые слова: дихлорид радия-223, альфа-радиотерапия, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, исследование III фазы ALSYMPCA, метастазы в кости

Для цитирования: Волкова М.И., Ольшанская А.С. Системная альфа-радиотерапия радием-223: таргетное лечение больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости. Онкоурология 2019;15(2):134–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-134-142

Radium-223 systemic alpha-radiotherapy: targeted treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases

M.I. Volkova¹, A.S. Olshanskaya^{1, 2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Department of Oncology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

In Russia, approaches to treatment of castration-resistant prostate cancer include chemotherapy (docetaxel, cabazitaxel), androgen signaling inhibitors (abiraterone, enzalutamide) and systemic alpha-radiotherapy (radium-223 dichloride). Radium-223 is a radioactive calcium mimetic which selectively accumulates in bone tissue affected by metastases. In the registration study it was shown that radium-223 significantly increases overall survival and time to first skeletal complication in castration-resistant prostate cancer patients with symptomatic metastases in bones and without visceral metastases. The review objective is to determine the profile of patients who can get the most prominent benefits from systemic radiotherapy, as well as to identify the optimal placement of radium-223 in the sequence of therapeutic agents used for prostate cancer treatment.

Key words: radium dichloride-223, alpha radiotherapy, castration-resistant prostate cancer, III phase study ALSYMPCA, bone metastases

For citation: Volkova M.I., Olshanskaya A.S. Radium-223 systemic alpha-radiotherapy: targeted treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):134–42.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) характеризуется появлением костных, висцеральных и мягкотканых метастазов, а также отсевов в лимфатические узлы. Костные метастазы

диагностируются у доминирующего числа пациентов (90 %) [1–3] и ассоциированы с развитием ряда осложнений, таких как боль [4], патологические переломы, компрессия спинного мозга [5], уменьшение

подвижности, сопровождающееся ухудшением качества жизни [4]. Кроме этого, развитие костных метастазов приводит к уменьшению общей выживаемости (ОВ) [6, 7]. Висцеральные метастазы выявляются реже костных, приблизительно у 10 % больных с впервые диагностированным КРРПЖ [8]. По мере прогрессирования опухолевого процесса этот показатель увеличивается и достигает 49 % у мужчин, умерших от рака предстательной железы [1, 3].

В течение последнего десятилетия число лечебных опций с доказанной эффективностью при КРРПЖ существенно возросло и в настоящее время включает химиотерапию (ХТ) (доцетаксел, кабазитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (ИАС) (абиратерон, энзалутамид), системную альфа-радиотерапию (дихлорид радия-223) и иммунотерапию (сипулиуцел-Т, не зарегистрирован в России) (табл. 1) [9–11]. Отсутствие прямых сравнительных исследований не только не позволяет выделить четких критериев селекции оптимальных кандидатов для каждого из перечисленных методов лечения, но и не дает информации о наиболее выгодной последовательности их применения.

Системная радиотерапия остеотропными изотопами при раке предстательной железы с костными метастазами применяется не первый десяток лет.

Механизм действия препаратов данной группы заключается во встраивании радиоактивных кальциевых миметиков в структуру кости, эмиссии частиц высокой энергии изотопом и их цитотоксическом воздействии на клетки опухоли путем повреждения ДНК [12, 13]. До недавнего времени в клинической практике использовались бета-излучатели (стронций-89, самарий-153). Бета-частицы характеризуются низкой проникающей способностью (длина пробега в тканях составляет несколько сантиметров) и умеренной передачей энергии (100 кэВ). Бета-частицы способны индуцировать не летальные одноцепочечные разрывы ДНК в клетках опухоли. Бета-радиотерапия, позволяя снизить интенсивность боли в костях, не увеличивала ОВ и была ассоциирована с выраженной гематологической токсичностью [12, 13]. Появление эффективной цитотоксической терапии, проведение которой потребовало сохранения адекватной костно-мозговой функции, редуцировало частоту применения бета-излучателей.

Ренессанс системной радиотерапии наступил с появлением альфа-излучателей, таких как радий-223. Альфа-частицы, имеющие высокую линейную передачу энергии (5–8 МэВ) в сочетании с очень низкой проникающей способностью (дистанция пробега

Таблица 1. Результаты регистрационных исследований лекарственных агентов, разрешенных к применению при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Table 1. Results of registration studies of therapeutic agents approved for treatment of castration-resistant prostate cancer

Лекарственный агент, показания Therapeutic agent, indications	Лечение в группе контроля Treatment in the control group	Увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с группой контроля, мес Overall survival benefit comparing with the control group, months	Отношение рисков Hazard ratio
Доцетаксел [1] Docetaxel [1]	Митоксантрон + преднизолон Mitoxantrone + prednisolone	2,4	0,76
Кабазитаксел [14] Cabazitaxel [14]	Митоксантрон + преднизолон Mitoxantrone + prednisolone	2,4	0,70
Абиратерон + преднизолон Abiraterone + prednisolone До химиотерапии [15] Prior to chemotherapy [15] После химиотерапии [16] After chemotherapy [16]	Плацебо Placebo	4,4	0,81
	Плацебо Placebo	4,6	0,74
Энзалутамид Enzalutamide До химиотерапии [17] Prior to chemotherapy [17] После химиотерапии [18] After chemotherapy [18]	Плацебо Placebo	4,0	0,77
	Плацебо Placebo	4,8	0,63
Радий-223 [19] Radium-223 [19]	Плацебо Placebo	3,6	0,70
Сипулиуцел-Т [20] Sipuleucel-T [20]	Плацебо Placebo	4,1	0,78

в ткани <100 мкм), обладают выраженным цитотоксическим действием, индуцируя летальные двухпочечные разрывы ДНК в близлежащих клетках, не вызывая при этом значимой гематологической токсичности [21]. Альфа-радиотерапия является первым методом таргетного лечения метастазов в кости, увеличившим ОВ и не влияющим на риск гематологических осложнений при дальнейшем проведении ХТ у больных КРРПЖ [19].

Радий-223 в клинических исследованиях

Радий-223 был зарегистрирован на основании результатов международного проспективного рандомизированного двойного слепого исследования III фазы ALSYMPCA, включившего 921 больного КРРПЖ с 2 и более симптомными метастазами в кости, без висцеральных метастазов. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на терапию радием-223 в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) (50 кБк/кг, 1 раз в 4 нед, 6 инъекций) или плацебо с НПТ. По сравнению с плацебо радий-223 достоверно увеличивал ОВ (медиана ОВ 11,3 и 14,9 мес соответственно), редуцируя риск смерти на 30 % (отношение рисков (ОР) 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,83) [19], значимо снижал риск скелетных осложнений и достоверно увеличивал время до первого скелетного осложнения [22]. Эффективность альфа-радиотерапии не зависела от предшествующего назначения доцетаксела [23]. Эксплоративный анализ данных исследования показал, что эффективность радия-223 (ОВ и частота скелетных осложнений) была сопоставима у больных с выраженными симптомами (исходное использование опиатов) и минимальными симптомами (исходно использование опиатов не требовалось) [24]. Преимущество ОВ было достоверно выше у пациентов, получивших 5 и более инъекций радия-223, по сравнению с больными, которым было выполнено менее 5 введений препарата (17,9 и 6,2 мес соответственно; $p < 0,0001$) [25]. Фактором благоприятного прогноза ОВ являлось снижение щелочной фосфатазы (ЩФ) к 12-й неделе терапии (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,34–0,61; $p < 0,001$) [26]. Радий-223 обеспечивал значимое улучшение качества жизни пациентов [27]. Достоверно меньшей доле больных из группы радиотерапии потребовалась госпитализация по сравнению с пациентами группы плацебо (37,0 и 45,5 % соответственно; $p = 0,016$) [28]. Радий-223 хорошо переносился и был ассоциирован с минимальной гематологической токсичностью независимо от предшествующего назначения доцетаксела [19, 23]. В III фазе клинических испытаний частота нежелательных явлений всех степеней тяжести оказалась выше в группе плацебо; наиболее распространенными осложнениями терапии радием-223 были боль (50 %), тошнота (36 %) и анемия (31 %) (табл. 2) [19].

В международное многоцентровое проспективное исследование iEAP фазы IIIb, представляющее собой программу раннего доступа к терапии радием-223, вошли 839 больных КРРПЖ с 2 и более очагами костного поражения, без висцеральных метастазов. Критерии включения допускали проведение альфа-радиотерапии пациентам без болевого синдрома, имеющим метастатическое поражение лимфатических узлов, ранее получавшим доцетаксел, ИАС или деносумаб, а также больным, которым проводилась терапия ИАС или деносумабом в процессе лечения радием-223. Полученные в iEAP результаты соответствовали данным регистрационного исследования ALSYMPCA: медиана ОВ составила 16 мес, время до прогрессирования ЩФ – 8 мес, время до прогрессирования уровня простатического специфического антигена (ПСА) – 4 мес. Факторами благоприятного прогноза ОВ являлись соматический статус, соответствующий 0–1 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), отсутствие боли и уровень ЩФ <220 Ед/л до начала лечения, а также выполнение 5 и более инъекций радия-223. В программе раннего доступа был подтвержден благоприятный профиль безопасности системной альфа-радиотерапии, зарегистрированный в протоколе ALSYMPCA [25, 29, 30].

Место радия-223 в последовательной терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Практические рекомендации резервируют применение радия-223 для больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости [10, 31–35]. Несмотря на отсутствие данных об оптимальной последовательности назначения препаратов, увеличивающих продолжительность жизни, необходимо привести ряд аргументов в пользу раннего назначения альфа-радиотерапии при развитии кастрационно-резистентной фазы заболевания, используя терапевтическое окно до появления висцеральных метастазов, риск развития которых увеличивается по мере прогрессирования опухолевого процесса [3]. Главная цель назначения радия-223 – увеличение ОВ, а не снижение интенсивности клинических проявлений костных метастазов. В связи с этим наличие «симптомных» костных очагов является спорным критерием селекции кандидатов для системной альфа-радиотерапии [24]. Термин «симптомный» может широко варьировать от минимальной костной боли, при которой достигается полный эффект от назначения ненаркотических анальгетиков, до интенсивного болевого синдрома, не купирующегося опиатами [36, 37]. В регистрационном исследовании радий-223 значимо увеличивал ОВ как при минимальных симптомах (отсутствие показаний к опиатам), так и при интенсивной боли (показаны опиаты) [19, 24]. В исследовании раннего доступа пациенты

Таблица 2. Основные результаты рандомизированного исследования III фазы ALSYMPCA [19]

Table 2. Main results of the phase III randomized study ALSYMPCA [19]

Результат Result	Радий-223 (n = 614) Radium-223 (n = 614)	Плацебо (n = 307) Placebo (n = 307)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Эффективность Effectiveness				
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	14,9	11,3	0,70 (0,58–0,83)	<0,001
Медиана времени до первого костного осложнения, мес ¹ Median time to first skeletal complication, months ¹	15,6	9,8	0,66 (0,52–0,83)	<0,001
Медиана времени до повышения уровня общей ЩФ, мес ² Median time to increased total ALP, months ²	7,4	3,8	0,17 (0,13–0,22)	<0,001
Медиана времени до повышения уровня простатического специфического антигена, мес ³ Median time to increased prostate-specific antigen level, months ³	3,6	3,4	0,64 (0,54–0,77)	<0,001
Ответ общей ЩФ (≥30 % снижение), n/общий, n (%) ⁴ Total ALP response (≥30 % decrease), n/total, n (%) ⁴	233/497 (47)	7/211 (3)	–	<0,001
Нормализация уровня общей ЩФ, n/общий, n (%) ⁵ Normalization of total ALP level, n/total, n (%) ⁵	109/321 (34)	2/140 (1)	–	<0,001
Безопасность Safety				
Любые нежелательные явления, % All adverse events, %	93	96	–	–
Нежелательные явления III–IV степени тяжести, % Grade III–IV adverse events, %	57	63	–	–
Серьезные нежелательные явления, % Severe adverse events, %	47	60	–	–
Отмена терапии из-за нежелательных явлений, % Cancellation due to adverse events, %	17	21	–	–
Смерть из-за нежелательных явлений, % Death due to adverse events, %	16	22	–	–

¹Время до первого использования лучевой терапии для облегчения костных осложнений, новые патологические переломы позвонков и других костей, компрессия спинного мозга, ортопедические хирургические вмешательства, связанные с опухолью.

²Увеличение ≥25 % от базового уровня через ≥12 нед терапии у пациентов с незарегистрированным снижением ниже исходного уровня, или ≥25 % увеличение выше надира, подтвержденное спустя ≥3 нед, у пациентов с зарегистрированным снижением от исходного уровня.

³Увеличение ≥25 % от исходного уровня или абсолютное увеличение ≥2 нг/мл спустя ≥12 нед терапии у пациентов без снижения уровня простатического специфического антигена от исходного, или относительное ≥25 % увеличение или абсолютное увеличение ≥2 нг/мл выше надира, подтвержденное спустя ≥3 нед терапии.

⁴Снижение ≥30 % от исходного уровня, подтвержденное спустя ≥4 нед терапии.

⁵Возвращение показателя к референсным значениям спустя 12 нед терапии (подтвержденное 2 последовательными измерениями с разницей в 2 нед) у пациентов с уровнем ЩФ выше верхних границ нормы на исходном уровне.

¹Time to first use of radiation therapy to alleviate bone complications, new pathological fractures of the vertebra and other bones, spinal compression, orthopedic surgical interventions associated with the tumor.

²Increase ≥25 % relative to the baseline after ≥12 weeks of therapy in patients with unregistered decrease of the baseline, or increase ≥25 % above the nadir confirmed ≥3 weeks after in patients with registered decrease of the baseline.

³Increase ≥25 % relative to the baseline or absolute increase ≥2 ng/ml after ≥12 weeks of therapy in patients without a decrease in prostate-specific antigen level relative to the baseline, or relative increase ≥25 % or absolute increase ≥2 ng/ml above the nadir confirmed ≥3 weeks of therapy.

⁴Decrease ≥30 % relative to the baseline confirmed after ≥4 weeks of therapy.

⁵Return to reference values after 12 weeks of therapy (confirmed by 2 subsequent measurements 2 weeks apart) in patients with ALP level above the normal upper limit at the baseline.

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. ALP — alkaline phosphatase.

без симптомов костных метастазов и больные с низкой интенсивностью боли имели достоверное преимущество ОВ по сравнению с больными, имеющими сильную костную боль [30]. Эти факты свидетельствуют об отсутствии необходимости отсрочки индукции системной альфа-радиотерапии до развития интенсивного болевого синдрома в костях.

Раннее назначение радия-223 не лимитирует возможности дальнейшего использования ХТ. После завершения терапии в рамках исследования ALSYMPCA 23 % пациентов группы радиотерапии и 21 % больных группы плацебо получали доцетаксел. Достоверных различий частоты и степени тяжести гематологической токсичности в процессе ХТ между группами зарегистрировано не было [38]. Напротив, использование ХТ до радия-223 приводит к повышению риска развития тромбоцитопении II–IV степеней тяжести (отношение шансов 2,16; $p = 0,035$), что потенциально может привести к увеличению возможности не завершить курс системной альфа-радиотерапии из 6 инъекций и снизить кумулятивную ОВ на фоне последовательного лечения разными агентами.

В нескольких ретроспективных сериях наблюдений продемонстрирована ограниченная эффективность последовательного назначения ИАС энзалутамида и абиратерона в отношении снижения уровня ПСА и увеличения беспрогрессивной выживаемости [39]. Радий-223 может являться приемлемой альтернативой второму ИАС при КРРПЖ с метастазами в кости, резистентному к энзалутамиду или абиратерону. Данных об эффективности альфа-радиотерапии после ИАС с высоким уровнем доказательности нет. Однако существенное различие механизмов действия радия-223 и ИАС позволяет предположить отсутствие перекрестной резистентности. В исследовании iEAP 48 % из 696 больных получали абиратерон или энзалутамид до альфа-радиотерапии, что не повлияло на результаты применения радия-223 [29].

Изучение возможностей терапии радием-223 продолжается. Иницированы исследования II и III фаз, изучающие высокодозные и продленные режимы монотерапии радием-223 (ClinicalTrials.gov NCT02 043 678, NCT02 023 697, NCT02 346 526, NCT02 034 552, NCT02 463 799, and NCT01 929 655).

Радий-223 в комбинации с другими методами лечения

Активно исследуются эффективность и безопасность препарата в комбинации с другими агентами. Открытое исследование II фазы eRADiCate, изучавшее комбинацию радия-223 с абиратероном у больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости, продемонстрировало снижение интенсивности боли, повышение качества жизни и стабилизацию соматического статуса по сравнению с исходными показателями. Большинство пациентов достигли контроля

за опухолью в процессе лечения [40]. Однако в III фазе клинических испытаний ERA 223, сравнивавшей радий-223 в комбинации с абиратероном и преднизолоном с абиратероном и преднизолоном у больных КРРПЖ с минимально-симптомными или бессимптомными метастазами в кости, не получавших ХТ, было зарегистрировано достоверное увеличение риска переломов (преимущественно связанных с остеопорозом) в группе комбинации при отсутствии преимуществ ОВ и выживаемости без симптомного костного осложнения при недостаточном сроке наблюдения [41]. Полученные результаты послужили причиной рекомендовать отказаться от использования комбинации радия-223 и абиратерона за рамками клинических исследований.

В субанализе данных исследования iEAP продемонстрировано увеличение ОВ пациентов, получавших радий-223 в сочетании с энзалутамидом, по сравнению с больными, получавшими только альфа-радиотерапию [42]. Продолжаются исследования (открытое нерандомизированное исследование II фазы EnzaRadiCate и многоцентровое рандомизированное исследование III фазы PEACE III), направленные на изучение эффективности и безопасности комбинации радия-223 с энзалутамидом у больных КРРПЖ с метастазами в кости [41].

В настоящее время комбинация ХТ и радия-223 не рекомендована к применению в широкой клинической практике из-за предполагаемого кумулятивного риска миелосупрессии [43–45]. Предварительные результаты исследования I/II фазы, сравнивавшего радий-223 с доцетакселом и доцетаксел при КРРПЖ, показали, что комбинация альфа-радиотерапии и ХТ безопасна. У пациентов, получивших комбинированную терапию, чаще выявляли нормализацию ЩФ (снижение ЩФ на >80 % – 39 и 18 % соответственно) [46], а также регистрировали более высокие показатели беспрогрессивной выживаемости (6,2 и 4,8 мес соответственно) по сравнению с больными, которым назначалась только ХТ [47]. Необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для подтверждения эффективности и безопасности комбинации радия-223 с доцетакселом.

Назначение радия-223 с костно-таргетными агентами деносуабом и бисфосфонатами ассоциировано с хорошим профилем безопасности у больных КРРПЖ с метастазами в кости. По данным исследования iEAP, комбинация радия-223 с деносуабом обеспечивала преимущество ОВ по сравнению с только альфа-радиотерапией (медиана ОВ не достигнута и 13 мес соответственно) при сопоставимом профиле токсичности в подгруппах. Аналогично, дополнительное введение в схему лечения бисфосфонатов обеспечивало увеличение ОВ без ущерба безопасности лечения [29]. Помимо этого, в исследовании ALSYMPCA больные,

исходно получавшие бисфосфонаты, имели большее время до первого скелетного осложнения по сравнению с больными, которые получали только радий-223 (медиана не достигнута и 11,8 мес соответственно) [22].

В регистрационном исследовании радий-223 продемонстрировал хорошую переносимость в сочетании с НПТ, в том числе включающей дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) [19]. Во II фазе клинических испытаний, в которых все пациенты получали ДЛТ до системной терапии, достоверных различий частоты и степени тяжести гематологической токсичности между группами больных, рандомизированных на радий-223 или плацебо, выявлено не было [48]. В III фазе исследований не отмечено негативного влияния предшествующей ДЛТ на структуру нежелательных явлений и профиль безопасности альфа-радиотерапии. Частота миелосупрессии оставалась низкой независимо от применения ДЛТ [49].

Отсутствие данных о пересечении механизмов действия радия-223 и других агентов, рутинно применяемых при КРРПЖ. Наряду с результатами относительно токсичности, полученными в регистрационном исследовании, это свидетельствует о возможности безопасного применения радия-223 с НПТ в широкой клинической практике [18].

Практические аспекты применения радия-223

В исследовании III фазы для оценки эффекта не использовалась рутинная визуализация, так как конвенционная компьютерная томография (КТ) и скенирование костей с технецием не показали высокой диагностической эффективности для определения ответа на лечение костных метастазов [18]. Несколько более адекватным методом представляется применение расчетного индекса скенирования костей. КТ может дать информацию о прогрессировании за пределами костей скелета; ретроспективные данные подтверждают целесообразность выполнения КТ после 3 и 6 введений радия-223 для подтверждения внескелетного прогрессирования [50]. Возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с C-11/F-18-холином, F-18-FACBC и Ga-68-PSMA в сочетании с КТ (ПЭТ-КТ) или магнитно-резонансной томографией (ПЭТ-МРТ) в оценке эффективности лечения рака предстательной железы в настоящее время изучаются и не рекомендованы к применению в рутинной клинической практике. Многообещающие результаты показало использование диффузионно-взвешенной МРТ в оценке ответа на терапию радием-223 [51].

Другие методы рутинного определения эффективности лечения КРРПЖ с метастазами в кости включают оценку уровней ЩФ и ПСА. Несмотря на то, что радий-223 продемонстрировал редукцию риска смерти на 30 %, данный препарат обладал

весьма скромным действием на концентрацию ПСА: снижение уровня маркера на 30 % в исследовании III фазы было зарегистрировано только у 16 % пациентов, получавших альфа-радиотерапию, по сравнению с 6 % в группе плацебо ($p < 0,001$) [19]. Эти результаты отражают специфику механизма действия радия-223, который не обладает влиянием на андрогенную ось передачи сигнала [52]. Поэтому изолированное повышение уровня ПСА не следует расценивать как показание к отмене альфа-радиотерапии [53].

Аналогично, несмотря на то, что радий-223 снижает интенсивность боли у ряда пациентов [19, 54], отсутствие обезболивающего эффекта не является показанием к отказу от данного вида лечения [52].

Радий-223 может вызывать миелосупрессию, что диктует необходимость мониторинга показателей общего анализа крови до начала лечения и перед каждой инъекцией препарата. На этапе индукции количество нейтрофилов должно быть $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – $\geq 100 \times 10^9$ /л. Перед последующими введениями эти показатели должны составлять $\geq 1 \times 10^9$ /л и $\geq 50 \times 10^9$ /л соответственно. При отсутствии восстановления показателей клеточного состава крови в течение 6–8 нед альфа-радиотерапия должна быть прекращена [44, 45].

Негематологические осложнения терапии радием-223 имеют низкую частоту, как правило, соответствуют I–II степеням тяжести, практически не требуют применения специфических методов коррекции и казуистически редко являются показанием к отмене лечения.

Другими причинами отмены терапии до завершения 6 лечебных циклов являются появление висцеральных метастазов и быстрое прогрессирование до наступления клинического ответа со стороны костных очагов [44].

Результаты длительного (до 3 лет) наблюдения за больными, получившими радий-223 в рамках регистрационного исследования, показали, что препарат хорошо переносится пациентами, редко вызывает миелотоксичность, не ассоциирован с повышением риска развития вторых опухолей и гипоплазии костного мозга. Несмотря на отсутствие данных по безопасности альфа-радиотерапии при больших сроках наблюдения, полученные результаты обнадеживают.

Заключение

В течение последних лет количество лечебных опций для больных КРРПЖ существенно увеличилось, в том числе – за счет появления системной альфа-радиотерапии радием-223. Эффективность и безопасность радия-223 при КРРПЖ с метастазами в кости была доказана в рандомизированном исследовании III фазы, продемонстрировавшем увеличение ОВ и времени

до первого скелетного осложнения при КРРПЖ с симптомными метастазами только в кости. Полученные данные в сочетании с пониманием последовательности событий при прогрессировании КРРПЖ позволяют рекомендовать раннее назначение радия-223, используя этот метод лечения на этапе выявления костных очагов поражения, не дожидаясь развития висцеральных метастазов. В частности, у больных с прогрессированием на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом назначение радия-223 может рассматриваться как лучший выбор по сравнению с альтернативным ИАС. Незрелые

результаты исследования III фазы ERA 223 продемонстрировали неудовлетворительный профиль безопасности применения радия-223 в сочетании с абиратероном и преднизолоном, в связи с чем данная комбинация не рекомендована к использованию в клинической практике. Комбинации радия-223 с другими противоопухолевыми агентами изучаются. Тщательный мониторинг безопасности и эффективности в процессе терапии радием-223 является залогом получения максимального выигрыша выживаемости у больных КРРПЖ с метастазами в кости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Freedland S.J., Richhariya A., Wang H. et al. Treatment patterns in patients with prostate cancer and bone metastasis among US community-based urology group practices. *Urology* 2012;80(2):293–8. DOI: 10.1016/j.urology.2012.04.007.
- Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055.
- Smith H.S. Painful osseous metastases. *Pain Physician* 2011;14:E373–403.
- Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12:6243s–49s.
- Som A., Tu S.M., Liu J. et al. Response in bone turnover markers during therapy predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: analysis of three clinical trials. *Br J Cancer* 2012;107(9):1547–53. DOI: 10.1038/bjc.2012.436.
- 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.
- Evans C.P., Higano C.S., Keane T. et al. The PREVAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(4):675–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.017.
- 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/auaj.274.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
- Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 458–470. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of prostate cancer. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO #3s2, 2018 (Vol. 8). Pp. 458–470. (In Russ.)].
- Henriksen G., Bristol K., Bruland O.S. et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting Ra-223 demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62:3120–5.
- Brechbiel M.W. Targeted alpha-therapy: past, present, future? *Dalton Trans* 2007;21(43):4918–28. DOI: 10.1039/b704726f.
- de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve 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.
- Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.
- 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.
- 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.
- Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
- Kairemo K., Joensuu T., Rasulo N. et al. Evaluation of alpha-therapy with radium-223-dichloride in castration resistant metastatic prostate cancer – the role of gamma scintigraphy in dosimetry and pharmacokinetics. *Diagnostics (Basel)* 2015;5(3):358–68. DOI: 10.3390/diagnostics5030358.
- 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.
- 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.

24. 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.euro.2016.06.002.
25. Saad F. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl; abstr 5082).
26. Sartor A.O., Amariglio R., Wilhelm S. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol* 2013;31:5080.
27. 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.
28. Parker C., Zhan L., Cislo P. et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: an analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer* 2017;71:1–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.020.
29. 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.
30. Saad F. *JCO*, 2015;33:abst. 5034.
31. Cookson M.S., Roth B.J., Dahm P. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. American Urological Association. Available at: <https://www.auanet.org/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer>.
32. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A., Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222.
33. 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.
34. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 2.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
35. Basch E., Loblaw D.A., Oliver T.K. et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3436–48. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8404.
36. Oh W.K., Tombal B.F., Delacruz A. et al. Recognizing symptom burden in advanced prostate cancer: a global patient and caregiver survey [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:abst 10124.
37. Men Who Speak Up. It's time to speak up about advanced prostate cancer. Bayer. Available at: <https://www.menwhospeakup.com/index.php>.
38. Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76(10):905–16. DOI: 10.1002/pros.23180.
39. Maughan B.L., Luber B., Nadal R., Antonarakis E.S. Comparing sequencing of abiraterone and enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective study. *Prostate* 2017;77(1):33–40. DOI: 10.1002/pros.23246.
40. Nordquist L.T., Shore N.D. Open-label phase II study evaluating the efficacy of concurrent administration of radium Ra 223 dichloride and abiraterone acetate in men with castration-resistant prostate cancer patients with symptomatic bone metastases. Presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
41. Smith M.R., Parker C., Tombal B.F. et al. ERA 223: a phase 3 trial of radium-223 dichloride (Ra-223) in combination with abiraterone acetate (abiraterone) and prednisone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients (pts) with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr TPS5082.
42. O'Sullivan J.M. ECC abstract 2561. *Eur J Cancer* 2015;51:S497–8.
43. Xofigo (radium-223 dichloride). Summary of Product Characteristics. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG, 2016.
44. Xofigo (radium-223 dichloride). Full Prescribing Information, Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ, USA, 2013.
45. <http://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/xofigo.php>.
46. Morris M.J., Higano C.S., Scher H.I. et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) vs D on prostate-specific antigen (PSA) and bone alkaline phosphatase (bALP) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (mets): a phase 1/2a clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr 5012.
47. Morris M.J., Lloriot Y., Sweeney C. et al. Updated results: a phase I/IIa randomized trial of radium223 + docetaxel versus docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
48. 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.
49. Finkelstein S.E., Michalski J.M., O'Sullivan J.M. et al. External beam radiation therapy (EBRT) use and safety with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (mets) from the ALSYMPCA trial. *J Clin Oncol* 2015;33:182.
50. Keizman D., Fosboel M.O., Reichegger H. et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases-analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):289–93. DOI: 10.1038/pcan.2017.6.
51. Blackledge M.D., Kohl D.M., Collins D.J. et al. Assessing response heterogeneity following radium 223 administration using whole body diffusion weighted MRI. Presented at: International Society for Magnetic Resonance in Medicine 25th Annual Meeting & Exhibition. April 22–27, 2017; Honolulu, HI.
52. 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.
53. Gillissen 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.
54. Morris M.J., Sartor A.O., Vogelzang N.J. et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on pain from US EAP [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr 160.

Вклад авторов

М.И. Волкова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.С. Ольшанская: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.S. Olshanskaya: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
А.С. Ольшанская/A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

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.