

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 16

№

4

ОНКОУРОЛОГИЯ

2020

**Эффективность
и безопасность радия-223
в исследованиях реальной
клинической практики**

ОНКОУРОЛОГИЯ



**Издательский дом
«АБВ-пресс»**

Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

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

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@ya.ru

В настоящее время в реальной клинической практике есть ряд возможностей для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Однако четкие стандарты последовательного применения зарегистрированных препаратов пока не определены. Целенаправленно воздействуя на очаги метастазов в кости, радий-223 представляет собой одну из лечебных опций при кастрационно-резистентном раке предстательной железы с костными метастазами, включенную в зарубежные и национальные рекомендации по лечению рака предстательной железы. В статье представлены результаты применения радия-223 у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в зарубежных неинтервенционных клинических исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики. В них радий-223 подтвердил эффективность и безопасность, продемонстрированные ранее в исследовании ALSYMPCA. В ряде протоколов показатели общей выживаемости, симптоматических скелетных событий и частоты развития нежелательных явлений были лучше, чем по результатам регистрационного исследования.

Ключевые слова: радий-223, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, реальная клиническая практика, абиратерон, энзалутамид, доцетаксел

Для цитирования: Матвеев В.Б., Маркова А.С. Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики. Онкоурология 2020;16(4):00–00.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-00-00



пресс

Efficacy and safety of radium-223 in routine clinical practice

V.B. Matveev, A.S. Markova

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

Several treatment options are currently available for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in routine clinical practice. However, clear standards of sequential use of registered drugs have not yet been developed. Affecting bone metastases, radium-223 is one of therapeutic options for patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases, which was included in foreign and Russian guidelines for prostate cancer management. This article analyzes the results of treatment with radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in foreign non-interventional clinical trials conducted in routine clinical practice. These trials confirmed high efficacy and safety of radium-223 demonstrated earlier in the ALSYMPCA trial. Some protocols ensured better overall survival rates and lower incidence of symptomatic skeletal events and adverse events than those in the registration study.

Key words: radium-223, metastatic castration-resistant prostate cancer, routine clinical practice, abiraterone, enzalutamide, docetaxel

For citation: Matveev V.B., Markova A.S. Efficacy and safety of radium-223 in routine clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):00–00. (In Russ.).

Пациенты, у которых диагностирован метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ), представляют собой гетерогенную популяцию с разным прогнозом течения заболевания. Более 90 % больных мКРРПЖ имеют изолированные отдаленные метастазы в кости [1]. Последние могут быть причиной болевого синдрома, патологических переломов, компрессии спинного мозга и других симптоматических скелетных событий (ССС).

Висцеральные метастазы развиваются, как правило, позже костных и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [2]. В настоящее время в реальной клинической практике есть ряд возможностей для лечения больных мКРРПЖ.

Радий-223 – единственный из одобренных для лечения мКРРПЖ препаратов с целенаправленным воздействием на очаги костных метастазов. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов

(степень рекомендации – высокая) [3] и Национальной сети по борьбе с раком (1-й уровень доказательности) [4] 2020 г. радий-223 считается препаратом выбора у больных КРРПЖ с костными метастазами в 1-й и последующих линиях терапии. Противопоказанием для применения является наличие висцеральных метастазов, поэтому радий-223 следует назначать на более ранних этапах развития мКРРПЖ до появления висцеральных метастазов.

Для максимального увеличения продолжительности жизни пациента с мКРРПЖ целесообразно последовательное применение разрешенных препаратов, но оптимальная последовательность их назначения пока не определена. После того как доцетаксел и ингибиторы андрогеновых рецепторов нового поколения (абиратерон и энзалутамид) получили дополнительное показание для применения при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы (РПЖ) [3, 4], выбор терапии при мКРРПЖ стал во многом определяться характером предшествующего агента. Предшествующая терапия может оказывать влияние на эффективность и переносимость последующего лекарственного препарата. При переходе на новую линию терапии рекомендуется использовать лекарственные средства с другим механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности [5]. Обладая уникальным механизмом действия, радий-223 представляет собой одну из основных лечебных опций при кастрационно-резистентном РПЖ (КРРПЖ) с костными метастазами.

Первый в своем классе радионуклидный противоопухолевый препарат радий-223 известен еще с 2013 г. после завершения регистрационного исследования ALSYMPCA [6], результаты которого показали его эффективность в отношении увеличения общей выживаемости (ОВ) и времени до развития первого ССС у больных мКРРПЖ с костными метастазами. В исследование включали только больных с симптомными костными метастазами. ОВ больных, получавших радий-223, составила 14,9 мес против 11,3 мес в группе плацебо ($p = 0,002$). Все вторичные цели исследования также продемонстрировали преимущество радия-223. Преимущество ОВ было особенно выражено у пациентов, получивших 5 и более инъекций радия-223, медиана ОВ составила 17,9 мес. У пациентов, которые получили менее 5 введений, медиана ОВ была существенно ниже – 6,2 мес. В связи с этим рекомендуется проведение минимум 5–6 инъекций для достижения максимального эффекта от терапии радием-223. Исследование ALSYMPCA инициировано до внедрения абиратерона и энзалутамида, поэтому в данном исследовании изучалось только влияние предшествующей химиотерапии доцетакселом на ОВ больных, получавших радий-223. Было показано, что радий-223 эффективен вне зависимости от предшествующего применения доцетаксела [7].

Если ранее все исследования препаратов для лечения мКРРПЖ были ориентированы на предшествующее применение доцетаксела, то после регистрации абиратерона и энзалутамида все больше больных мКРРПЖ имеют в анамнезе терапию ингибиторами андрогенов нового поколения. В связи с этим представляет интерес анализ эффективности и безопасности применения радия-223 в разной последовательности, в том числе после абиратерона или энзалутамида. Здесь следует учитывать, что пациенты, получившие большее количество линий терапии, имеют большую распространенность и выраженность симптомов заболевания, что не может не влиять на переносимость лечения.

После завершения исследования ALSYMPCA первые пациенты смогли получить лечение радием-223 в стандартной дозе в условиях реальной клинической практики в рамках международной программы расширенного доступа iEAP [8]. В это открытое несравнительное исследование фазы IIb были включены 696 больных КРРПЖ с метастазами в кости из 14 стран мира. Целью исследования явилась оценка безопасности применения радия-223 и ОВ больных, получавших лечение в условиях реальной клинической практики. Главным отличием от исследования ALSYMPCA [6] стало включение пациентов не только с симптомами заболевания, но и с бессимптомным течением КРРПЖ (20 %). Кроме доцетаксела, часть пациентов до включения в исследование получали абиратерон (40 %) или энзалутамид (8 %). Допускался также одновременный прием радия-223 с абиратероном, энзалутамидом и/или деносумабом. Полный курс лечения радием-223 из 6 инъекций получили 403 (58 %) из 696 пациентов. Медиана ОВ больных составила 16,0 мес, что даже несколько выше, чем в исследовании ALSYMPCA – 14,9 мес. Показатели ОВ были выше у пациентов с нормальным уровнем щелочной фосфатазы, уровнем гемоглобина ≥ 10 г/дл, статусом по шкале ECOG 0 и отсутствием болевого синдрома перед началом лечения. Как и в ALSYMPCA, в iEAP количество полученных инъекций прямо коррелировало с ОВ. Пациенты, получавшие комбинацию радия-223 с абиратероном или энзалутамидом, имели более высокую ОВ (медиана не достигнута; 95 % доверительный интервал мес–не достигнута) по сравнению с теми, кому проводилась монотерапия радием-223 (13 мес; 95 % доверительный интервал 13–16 мес). Добавление деносумаба к терапии радием-223 также было ассоциировано с увеличением выживаемости пациентов (медиана ОВ не достигнута против 13 мес). На фоне лечения радием-223 нежелательные явления (НЯ) различной степени тяжести развились у 523 (75 %) из 696 пациентов, но только у 281 (40 %) больного они были предположительно ассоциированы с действием препарата. Наиболее частыми НЯ \geq III степени тяжести были анемия (5 %), тромбоцитопения (2 %) и нейтропения (1 %). Таким образом,

наблюдательная программа iEAP подтвердила результаты ALSYMPCA [6] по эффективности и безопасности радия-223 у пациентов с КРППЖ и костными метастазами в реальной клинической практике, показав максимальную эффективность при отсутствии симптомов заболевания перед началом лечения и при проведении 5 и более инъекций радия-223.

Промежуточный анализ безопасности радия-223 в реальной клинической практике проведен в международном проспективном неинтервенционном исследовании REASSURE, завершение которого намечено в 2023 г. [9]. Основными конечными точками исследования являются частота диагностирования вторичного онкологического очага, супрессии костного мозга и профиль безопасности радия-223. Дополнительно будут оценены ОВ, частота костных переломов, количество ССС, динамика болевого синдрома. Безопасность радия-223 оценивалась у 1465 пациентов при медиане наблюдения 11,5 мес. Из предшествующих препаратов наиболее часто назначался абиратерон (45 %), реже доцетаксел (38 %) или энзалутамид (37 %). Радий-223 в сочетании с абиратероном или энзалутамидом получали 17 и 15 % пациентов соответственно. В последующей противоопухолевой терапии чаще назначался доцетаксел (14 %), при этом 902 (62 %) пациента не получали последующей терапии после введения последней дозы радия-223. Среднее количество доз радия-223 составило 6; ≥ 5 доз радиофармацевтического препарата получили 2/3 (67 %) больных. У 701 (48 %) пациента были отмечены НЯ различной степени тяжести. НЯ III степени имели место у 11 % пациентов, а отмена терапии из-за токсичности потребовалась лишь 6 % пациентов. Наиболее частыми НЯ были диарея (11 %), тошнота (9 %) и анемия (8 %). Нейтропения и тромбоцитопения не были лидирующими в перечне побочных эффектов терапии. Медиана ОВ больных в этом наблюдательном исследовании составила 15,6 мес (95 % доверительный интервал 14,6–16,5 мес), что даже несколько выше, чем в исследовании ALSYMPCA. Только у 14 (1 %) больных выявлены вторичные опухолевые очаги, при этом 10 (71 %) из 14 больных ранее получали дистанционную лучевую терапию, которая может являться возможной причиной развития этих опухолей, а не радионуклидная терапия. Патологические переломы возникли лишь у 5 % больных. Таким образом, лечение радием-223 не приводило к повышению риска развития вторичного онкологического заболевания. Результаты промежуточного анализа данных исследования REASSURE подтверждают, что в рамках стандартной клинической практики применение радия-223 характеризуется приемлемым профилем безопасности без регистрации новых НЯ, и большинство пациентов могут получить более 5 инъекций радиофармацевтического препарата [9].

Многие пациенты, являющиеся кандидатами на терапию радием-223, могут иметь в анамнезе химиотерапевтическое лечение таксанами, что особенно актуально для российской реальной клинической практики, в которой терапия антиандрогенами нового поколения только набирает обороты. Ввиду большей доступности таксаны широко используются при распространенном РПЖ. Кроме применения при мКРППЖ химиотерапия доцетакселом — одна из лечебных опций, входящих в стандарты лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, особенно при большом объеме метастатического поражения [3–5, 10]. Кроме доказанного преимущества в показателях выживаемости химиотерапия может быть ассоциирована с развитием явлений токсичности, основным из которых считается миелосупрессия. На сегодняшний день не определена оптимальная последовательность применения радия-223 и химиотерапии таксанами у больных КРППЖ с костными метастазами. По данным исследования ALSYMPCA, эффективность и переносимость радия-223 не зависели от предшествующего применения доцетаксела [7]. В дальнейшем анализе результатов исследования было показано, что переносимость доцетаксела не ухудшалась при применении после радия-223 [11].

Безопасность радия-223 в зависимости от предшествующей химиотерапии доцетакселом в реальной клинической практике продемонстрирована в первом промежуточном анализе данных протокола REASSURE [12]. Исследование проводилось на популяции 564 больных КРППЖ с костными метастазами, 190 (34 %) из которых получали предшествующую химиотерапию таксанами, 374 (66 %) пациента не получали химиотерапию. Медиана периода наблюдения составила 7 (0–20) мес. В группе предшествующей химиотерапии было больше пациентов со статусом по шкале ECOG ≥ 2 (22 % против 11 %), с > 20 метастатическими очагами (26 % против 15 %) и с более высоким уровнем простатического специфического антигена (132,0 нг/мл против 40,2 нг/мл) по сравнению с группой пациентов, не получавших предшествующую химиотерапию. Также пациенты после химиотерапии реже могли завершить полный курс терапии радием-223 (6 инъекций) — 45 % против 63 %. НЯ, связанные с применением лекарственного препарата, и гематологические НЯ чаще наблюдались в группе предшествующей химиотерапии — 63 и 21 % против 48 и 9,0 % в группе без предшествующей химиотерапии. В течение периода наблюдения зарегистрировано 4 смертельных исхода, все среди предлеченных пациентов. Более частое возникновение НЯ после предшествующей химиотерапии ожидаемо ввиду более тяжелого состояния пациентов, получавших лечение таксанами, о чем свидетельствуют более высокий уровень простатического специфического антигена и статус по шкале ECOG, а также большее количество метастазов. Воздействие химиотерапии

на костный мозг, а также большая распространенность заболевания предлеченных пациентов объясняют увеличение частоты явлений гематологической токсичности у пациентов, получавших радий-223 после применения таксанов.

Регистрационное исследование ALSYMPCA инициировано до широкого внедрения абиратерона и энзалутамида, поэтому представленные результаты применения радия-223 после или в сочетании с антиандрогенами нового поколения представляют интерес, особенно в отношении комбинации с абиратероном. После публикации исследования III фазы ERA-223 [13], в котором комбинация радия-223 с абиратероном характеризовалась повышенным риском переломов костей и увеличением количества летальных исходов, одновременное применение радия-223 с абиратероном было запрещено Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) [14]. Особенно это касается пациентов, которые одновременно не получают остеомодифицирующие препараты. Несмотря на то что в ранее опубликованных исследованиях, например eRADicAte [15], сочетание препаратов не приводило к увеличению токсичности, в исследовании ERA эта комбинация признана неприемлемой, так как в группе радий-223 + абиратерон частота переломов была значимо выше по сравнению с таковой при монотерапии абиратероном (19 % против 6 %). Следует дифференцировать переломы костей, произошедшие вследствие остеопороза, и патологические переломы, обусловленные деструкцией кости от метастатического поражения. В исследовании ERA только в 26 % случаев выявлялись метастатические очаги в месте перелома, а доля остеопоротических переломов составила 49 % в группе комбинированного лечения и всего 17 % в группе терапии абиратероном. По мнению экспертов, существует некоторое расхождение в интерпретации частоты патологических переломов между исследованиями и в результатах конкретно этого исследования.

Комбинированная или последовательная терапия радием-223 и энзалутамидом или абиратероном изучалась в ретроспективном исследовании FLATIRON [16]. Данные реальной клинической практики о 625 пациентах, которым назначался радий-223 по поводу мКРППЖ в период с 2013 по 2017 г., получены из базы данных Flatiron Health (США). В клинической практике в США в этот период часто имели место случаи применения радия-223 в комбинации с абиратероном/преднизолоном или энзалутамидом. Приблизительно половина пациентов (55 %) также получали сопутствующую терапию деносумабом или бисфосфонатами. Целью исследования был анализ исходных характеристик пациентов, предшествующей терапии, использования остеомодифицирующих агентов и клинических данных, включая частоту ССС и ОВ больных. ССС регистрировались

у 168 (27 %) из 625 больных. Самым частым событием было проведение паллиативной лучевой терапии для уменьшения болевого синдрома (21 %). В исследуемой популяции в целом патологические переломы случались у 10 % пациентов, варьируя от 8 % в группе последовательного применения радия-223 и абиратерона до 18 % в группе одновременного применения радия-223 и абиратерона. У пациентов, которые получали сопутствующие остеомодифицирующие препараты, частота возникновения патологических переломов была меньше, чем у тех, кто их не получал. Медиана ОВ больных составила 28,1 мес от момента установления диагноза мКРППЖ и 15,2 мес от начала терапии радием-223, что сопоставимо с результатами исследования ALSYMPCA [6]. При терапии энзалутамидом в сочетании с радием-223 наблюдалась тенденция (без статистической значимости) к увеличению медианы ОВ по сравнению с последовательным режимом (28,1 мес против 26,9 мес). Последовательное применение радия-223 и абиратерона, напротив, было ассоциировано с более высокой медианой выживаемости, чем при комбинированном режиме использования этих препаратов (34,5 мес против 28,3 мес). По данным исследования FLATIRON показано, что ингибиторы андрогеновых рецепторов нового поколения могут безопасно применяться с радием-223 как последовательно, так и в комбинации. Частота осложнений при последовательном или даже одновременном применении радия-223 с абиратероном и энзалутамидом не увеличивается, а использование остеомодифицирующих агентов деносумаба или бисфосфонатов снижает частоту патологических переломов и других осложнений, связанных с метастатическим поражением скелета. Следует заметить, что данное исследование является нерандомизированным с небольшими группами сравнения, а комбинированный режим на сегодняшний день не зарегистрирован для лечения мКРППЖ [16].

В еще продолжающемся немецком неинтервенционном проспективном исследовании PARABO [17] также оцениваются результаты лечения радием-223 в зависимости от степени распространенности заболевания и предшествующего применения абиратерона. Окончательные результаты исследования ожидаются в 2023 г. Всего в исследование включены 348 пациентов, которые разделены на 2 группы сравнения в зависимости от количества метастатических очагов (≤ 20 или > 20). Пациенты с большей распространенностью заболевания имели более высокий статус по шкале ECOG и объем предшествующей терапии. Почти половина пациентов (49 %) получали опиоидные анальгетики до начала лечения. На фоне терапии радием-223 пациенты отмечали уменьшение боли и улучшение качества жизни вне зависимости от распространенности заболевания. Наиболее частым НЯ, ассоциированным с лечением, была анемия,

наблюдаемая у 9 % больных. Среднее время от развития кастрационной резистентности до начала введения радия-223 составляло 9,5 мес для всех пациентов и 18,9 мес для пациентов, получавших предшествующую терапию абиратероном. Остеомодифицирующие агенты применялись у 33 % больных группы предшествующей терапии абиратероном. Медиана ОВ составила 16,9 (12,6–18,9) мес в общей группе и 11,2 (8,1–15,2) мес в группе предшествующей терапии абиратероном. ССС, к которым относились лучевая терапия, симптоматический патологический перелом, компрессия спинного мозга, хирургическое лечение, отмечались чаще у пациентов, получавших ранее абиратерон (20 %), чем в исследуемой популяции в целом (10 %), но главным образом за счет применения паллиативной лучевой терапии. Частота патологических переломов была очень низкой в исследуемой популяции в целом (3 %), в том числе у пациентов с большим объемом метастазов (4 %). Таким образом, предпочтенные абиратероном пациенты позже получали терапию радием-223, соответственно, имели большую распространенность заболевания и более низкие показатели ОВ, а также большую частоту скелетных осложнений [17].

В начале 2020 г. в журнале *Annals of Oncology* были опубликованы данные рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнивалась эффективность 3 различных режимов применения радия-223 — стандартный режим (6 введений по 55 кБк/кг каждые 4 нед), режим с увеличенной дозой (6 введений по 88 кБк/кг каждые 4 нед) и режим с увеличенным количеством инъекций (12 введений по 55 кБк/кг каждые 4 нед) [18]. В отличие от регистрационного протокола ALSYMPCA в данное исследование включали пациентов как с симптомами заболевания, так и без них. Также допускалось предшествующее или сопутствующее применение абиратерона и энзалутамида. Предшествующую терапию доцетакселом получали 52 % пациентов. Первичной конечной точкой исследования явилась выживаемость больных без развития ССС, которая сравнивалась в группе стандартного режима и режима с увеличенной дозой, а также между группами стандартного и пролонгированного режима. Среди 391 рандомизированного пациента скелетные осложнения были отмечены у 37 (28 %) из 130 в группе стандартного режима, у 42 (32 %) из 130 в группе режима с увеличенной дозой, у 48 (37 %) из 131 в группе пролонгированного режима. Достоверных различий в показателях выживаемости пациентов без развития ССС в группах сравнения не получено. Медиана выживаемости без развития ССС у пациентов в среднем достигала 12 мес. ОВ пациентов, получавших радий-223 в стандартном режиме, была сопоставима с данными исследования ALSYMPCA и программ расширенного доступа [6, 8, 19]. Побочные эффекты \geq III степени тяжести, ассоциированные

с лечением, реже всего наблюдались в группе применения радия-223 в стандартном режиме (34 %) по сравнению с режимом с увеличенной дозой (48 %) и пролонгированным режимом (53 %). Прекращение лечения по причине непереносимой токсичности потребовалось в 9, 16 и 17 % случаев соответственно. В группе пролонгированного применения радия-223 полный курс из 12 инъекций смогли завершить только 24 % пациентов. Наиболее частыми НЯ были общая слабость, тошнота и снижение аппетита. Среди НЯ \geq III степени тяжести (\geq 10 %) чаще регистрировалась анемия. Сопутствующее применение абиратерона не оказывало значимого влияния на частоту патологических переломов у пациентов, получавших радий-223 в стандартном и пролонгированном режимах. Различие в частоте патологических переломов наблюдалось только у больных группы режима с увеличенной дозой радия-223. В этой группе частота переломов была выше у мужчин, получавших абиратерон в комбинации с радием-223 (5 (17 %) из 29), по сравнению с теми, кто получал только радий-223 (10 (11 %) из 95). Частота переломов не отличалась во всех 3 группах сравнения при сопутствующем применении энзалутамида. Таким образом, увеличение дозы или продолжительности лечения не приводит к значимому увеличению времени до развития ССС, но ассоциировано с большей токсичностью. Режим увеличенного количества инъекций (до 12 инъекций) не может быть реализован у значительной части пациентов из-за прогрессирования заболевания. Стандартная доза (6 инъекций по 55 кБк/кг 1 раз в месяц) остается оптимальной для применения в клинической практике [18].

Таким образом, результаты исследования применения радия-223 в реальной клинической практике подтвердили его эффективность и безопасность при использовании в стандартном режиме дозирования как до, так и после химиотерапии доцетакселом, а также после ингибиторов андрогенов нового поколения (см. таблицу). Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод о том, что радий-223 — первый радиофармацевтический препарат, обладающий такой низкой гематологической токсичностью. Вопрос эффективности и безопасности одновременного применения радия-223 с доцетакселом или ингибиторами андрогеновых рецепторов нового поколения остается открытым, пока комбинированное лечение не входит в принятые стандарты терапии мКРРПЖ. Ответ на этот вопрос, возможно, смогут дать продолжающиеся в настоящее время исследования III фазы PEACE-3 [20] и DORA [21], изучающие эффективность комбинации радия-223 с энзалутамидом и доцетакселом соответственно. Дополнение терапии радием-223 применением остеомодифицирующих агентов, таких как деносумаб или золедроновая кислота, напротив, можно рекомендовать для профилактики костных осложнений.

Эффективность радия-223 в исследовании III фазы ALSYMPCA и исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики
 Efficacy of radium-223 in the phase III trial ALSYMPCA and studies performed in routine clinical practice

Показатель Parameter	Регистрационное исследование III фазы ALSYMPCA (n = 921) [6] Phase III registration trial ALSYMPCA (n = 921) [6]	Обсервационные исследования (в условиях реальной клинической практики) Observational studies (in routine clinical practice)			
		FLATIRON (n = 625) [16]	PARABO (n = 348) [17]	REASSURE (n = 1435) [9]	iEAP (n = 696) [8]
Медиана общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, мес Median overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, months	14,9	15,2	16,9	15,5	16,0

Реальная клиническая практика показывает, что все больше пациентов начинают терапию именно с антиандрогенов нового поколения, пытаясь отсрочить проведение химиотерапии. Препаратом выбора у пациентов с мКРПЖ 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 при применении после 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.

Применение радия-223 у российских пациентов рекомендовано стандартами Минздрава России

при КРПЖ с костными метастазами [10]. Однако история применения радия-223 в российской реальной клинической практике началась относительно недавно. На начальных этапах существовали сложности регуляторного, технического и организационного характера, так как лечение радием-223 требует специальных условий, позволяющих работу с радиофармацевтическими препаратами. Первые 4 пациента получили терапию радием-223 в конце 2017 г. Первыми начали применять радий-223 в Обнинске и Кемеровской области. Качественный прорыв произошел после получения разрешения на применение радия-223 в рамках системы обязательного медицинского страхования в начале 2020 г. Сейчас радий-223 ежемесячно получает уже 141 пациент в 18 центрах по всей России, 2 из которых находятся в Москве. В 2021 г. планируется удвоить количество медицинских учреждений, в которых можно проводить терапию радием-223, а к 2022 г. по всей стране должен заработать 51 такой центр.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bubendor F.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.
- Pezaro C., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055.
- Mottet N., Cornford P., van der Bergh R.C.N. et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on prostate cancer (2020). Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020v4.pdf>.
- Schaeffer E., Srinivas S., Antonarakis E. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – prostate cancer (version 3.2020) (2020). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению пациентов с раком предстательной железы 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. [Clinical Guidelines of the Russian Association of Oncologists for the treatment of patients with prostate cancer 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. (In Russ.)].
- Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Hoskin P., Sartor O., O’Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
- 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.
9. Higano C.S., Saad F., Sartor A.O. et al. Clinical outcomes and patient (pt) profiles in REASSURE: an observational study of radium-223 (Ra-223) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):32. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.32.
 10. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы» Минздрава России 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/99>. [Clinical Guidelines “Prostate cancer” of the Russian Ministry of Health 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/99>. (In Russ.)].
 11. Higano C.S., Harshman L.C., Dizdarevic S. et al. Safety and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 (Ra-223) plus subsequent taxane therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):5542.
 12. Dizdarevic S., Petersen M.D., Essler M. et al. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC population for long-term Evaluation) study: patient characteristics and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2019;46:1102–10. DOI: 10.1007/s00259-019-4261-y.
 13. 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.
 14. European Medicines Agency (EMA). EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>.
 15. Shore N.D., Tutrone R.F., Mariados N.F. et al. eRADiCate: a prospective evaluation combining radium-223 dichloride and abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(2):149–54. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.10.022.
 16. Shore N., Higano C.S., George D.J. et al. Concurrent or layered treatment with radium-223 and enzalutamide or abiraterone/prednisone: real-world clinical outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23:680–8. DOI: 10.1038/s41391-020-0236-0.
 17. Poeppel T., Eschmann S., Werner A. et al. 828 P Symptomatic skeletal event (SSE) dynamics in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 (Ra-223): an interim review of a prospective, noninterventional study (PARABO). *Ann Oncol* 2020;29(Suppl 8):VIII289–90. DOI: 10.1093/annonc/mdy284.037.
 18. Sternberg C.N., Saad F., Graff J.N. et al. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31(2):257–65. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.025.
 19. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first U.S. experience from an expanded access program. *Oncologist* 2018;23(2):193–202. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0413.
 20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194842>.
 21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574571>.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.С. Маркова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
A.S. Markova: article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.С. Маркова / A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 14.11.2020. Принята к публикации: 26.12.2020.

Article submitted: 14.11.2020. Accepted for publication: 26.12.2020.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

ДЛЯ ЗАМЕТОК



**Издательский дом
«АБВ-пресс»**



**Издательский дом
«АБВ-пресс»**