[1] Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

[2] Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

Оптимизация критериев отбора и оценки эффективности терапии радием-223 у больных раком предстательной железы

В.В. Вязьмин[1, 2], Н.Ю. Шумилина[1, 2], Р.А. Зуков, д.м.н., проф.[1, 2]

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: *Вязьмин В.В., Шумилина Н.Ю., Зуков Р.А.* Оптимизация критериев отбора и оценки эффективности терапии радием-223 у больных раком предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-22-28

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами является формой РПЖ с крайне неблагоприятным прогнозом, характеризуется снижением общей выживаемости и качества жизни пациентов. Остановить стремительное прогрессирование заболевания и продлить качественную жизнь больных – основные цели лечения РПЖ данной стадии. В течение последнего десятилетия количество опций, увеличивающих общую выживаемость при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ), значительно возросло. В статье рассмотрены механизмы действия радиофармацевтического лекарственного препарата радия-223, оптимизация параметров отбора пациентов для данной терапии и способы оценки эффективности и прогноза лечения больных мКРРПЖ, получающих радий-223.

Ключевые слова: *кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастазы в кости, радий-223, исследование ALSYMPCA, индекс сканирования костей*

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России он занимает второе место (14,9%), в структуре смертности от злокачественных новообразований – третье место (8,2%) после рака трахеи, бронхов, легкого и опухолей желудка. За последние десять лет интенсивные показатели заболеваемости РПЖ в России увеличились на 87,7%, стандартизированные – на 57,9% [1].

Лечебная тактика онкологических больных зависит от распространенности заболевания. При локализованных и местнораспространенных формах РПЖ современные методы терапии (хирургическое лечение, лучевая терапия) направлены на радикальное избавление от опухоли, что позволяет добиться относительно благоприятного течения заболевания в большинстве случаев. Тем не менее частота биохимического рецидива после хирургического вмешательства составляет 17–32% и зависит от типа оперативного пособия и стадии заболевания [2]. Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение простатспецифического мониторинга (ПСА – простатспецифический антиген), на момент установления диагноза практически у 20% пациентов определяется метастатический РПЖ, при котором радикальное лечение невозможно [1].

В силу указанных особенностей течения заболевания существует значительная группа больных РПЖ, у которых основным видом лечения является андрогендепривационная терапия или ее сочетание с ингибиторами андрогенного сигнала/химиотерапией в случае метастатической гормончувствительной формы РПЖ. Вместе с тем, несмотря на хороший инициальный ответ на данный вид лечения, у большинства пациентов со временем заболевание начинает прогрессировать, развивается кастрационно-резистентная форма РПЖ, ассоциируемая с неблагоприятным прогнозом [3]. Согласно современным клиническим рекомендациям, кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) устанавливают при уровне тестостерона в сыворотке крови < 50 нг/дл, или 1,7 нмоль/л, в сочетании:

- с биохимическим прогрессированием: три последовательных повышения уровня ПСА с разницей в одну неделю, с увеличением на

Вторичные конечные точки исследования ALSYMPCA

Вторичные конечные точки	Радий-223 (n = 614)	Плацебо (n = 307)	ОР (95% ДИ)	p
Медиана времени до первого костного осложнения, мес.	15,6	9,8	0,66 (0,52–0,83)	< 0,001
Медиана времени до повышения общей ЩФ, мес.	7,4	3,8	0,17 (0,13–0,22)	< 0,001
Медиана времени до повышения ПСА, мес.	3,6	3,4	0,64 (0,54–0,77)	< 0,001
Ответ общей ЩФ (≥ 30% снижение), n/общий n (%)	233/497 (47)	7/211 (3)	–	< 0,001
Нормализация общей ЩФ, n/общий n (%)	109/321 (34)	2/140 (1)	–	< 0,001

Примечание. ОР – отношение рисков. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал. ЩФ – щелочная фосфатаза. ПСА – простатспецифический антиген.

50% в двух измерениях от надира при уровне ПСА >2,0 нг/мл или
- рентгенологическим прогрессированием – появлением новых очагов – двух или более очагов в костной ткани или очага в мягких тканях, согласно критериям RECIST [4].

У пациентов с КРРПЖ нередко развиваются костные, висцеральные и мягкотканные метастазы, а также поражаются лимфатические узлы. Поражение костной системы выявляется у подавляющего большинства пациентов (90%) [5, 6] и сопровождается развитием ряда осложнений, таких как болевой синдром [7], патологические переломы и связанная с ними компрессия спинного мозга [8], уменьшение подвижности, ухудшение качества жизни, выраженная инвалидизация [7]. Кроме того, развитие метастатического поражения костной системы ассоциировано с уменьшением общей выживаемости (ОВ) [5, 9].

Остановить стремительное прогрессирование заболевания и продлить жизнь пациентов с максимальным качеством – основная цель лечения. В течение последнего десятилетия количество опций, увеличивающих ОВ при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ), значительно возросло. Речь идет об антиандрогенах нового поколения (абиратерон, энзалутамид), цитостатиках из группы таксанов (доцетаксел, кабазитаксел), иммунотерапии (олапариб, сипулейцел-Т) и единственном радиофармацевтическом лекарственном препарате (РФЛП) – радии-223 [4, 10].

Хлорид радия-223, зарегистрированный в России в конце 2016 г., постепенно появляется в различных регионах нашей страны под торговым названием Ксофиго® (АО «Байер»). Это первый таргетный РФЛП, терапевтическое действие которого обусловлено эмиссией альфа-частиц изотопа радия-223 и который продемонстрировал достоверное увеличение продолжительности жизни больных КРРПЖ с костными метастазами [11].

Как известно, костные метастазы приводят к сдвигу равновесия между клетками, продуцирующими костную ткань (остеобласты), и клетками-разрушителями (остеокласты). Преобладание тех или иных клеток определяет характер метастаза – литический, бластический, смешанный [12]. Действующее вещество препарата Ксофиго®, изотоп радия (радия (223Ra) хлорид), имитирует кальций и образует комплексное соединение с минералом костной ткани гидроксиапатитом. При этом следует подчеркнуть, что радий-223 – не прямой туморотропный препарат, он находит патологически измененную костную ткань, с преобладанием остеобластов, что обусловливает его эффективное влияние на бластические и смешанные метастазы, составляющие подавляющее большинство метастазов при РПЖ (70–90%) [13]. Дополнительно препарат воздействует на микроокружение опухолевых клеток, вызывая невосстанавливаемые разрывы двухцепочечной молекулы ДНК и сильный цитотоксический эффект, в том числе за счет bystander effect. Диапазон действия альфа-частиц радия-223 менее 100 мкм (менее десяти диаметров клетки), что минимизирует повреждение здоровых окружающих тканей и обеспечивает минимальную гематологическую токсичность.

В крупном международном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ALSYMPCA с участием 921 пациента в группе радия-223 достоверно увеличилась ОВ, снизился риск симптоматических костных событий у больных мКРРПЖ по сравнению с группой плацебо. На основании положительных результатов данного исследования радий-223 был одобрен для применения в клинической практике в 2013 г. у больных КРРПЖ с костными метастазами и без висцеральных метастазов [11]. Критериями включения в исследование были симптоматические метаболически активные костные метастазы (два и более очага по данным остеосцинтиграфии), отсутствие висцеральных метастазов и поражение лимфатических узлов до 3 см в диаметре.

В ходе исследования отмечалось достоверное улучшение ОВ у больных, получавших радий-223, на 3,6 месяца по сравнению с группой плацебо (14,9 против 11,3 месяца, отношение рисков (ОР) 0,7; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,83; $p < 0,001$). Кроме того, зафиксировано увеличение медианы времени до первого симптоматического костного осложнения (15,6 против 9,8 месяца, ОР 0,66; 95% ДИ 0,52–0,83; $p < 0,001$). Остальные конечные вторичные точки также подтвердили несомненное преимущество применения радия-223 у данных пациентов (таблица) [11].

Как показал анализ полученных данных, эффективность радия-223 (ОВ и частота скелетных осложнений) не зависела от выраженности болевого синдрома [14]. ОВ была достоверно выше у пациентов, получивших пять и более

Рис. 1. Методика подсчета bone scan index (BSI) – отношение метастатического очага накопления препарата (M) к накоплению препарата в анатомической зоне нахождения метастаза (R) с поправкой на специальный коэффициент, отражающий региональную пропорцию от общей скелетной массы (C). Красными точками обозначены метастазы, синими – дегенеративные изменения костной системы

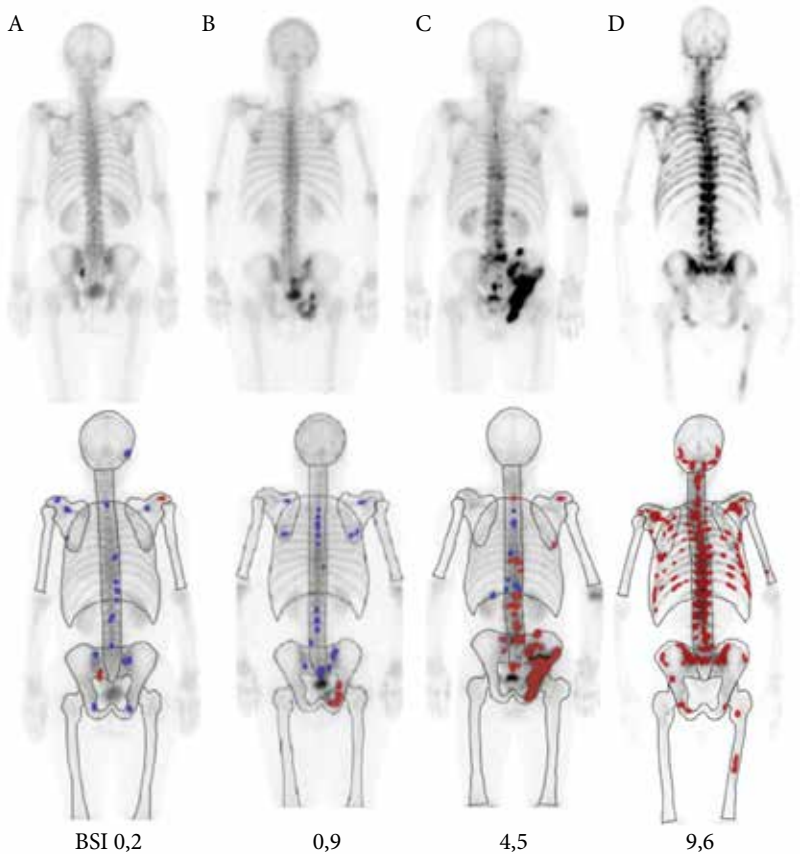


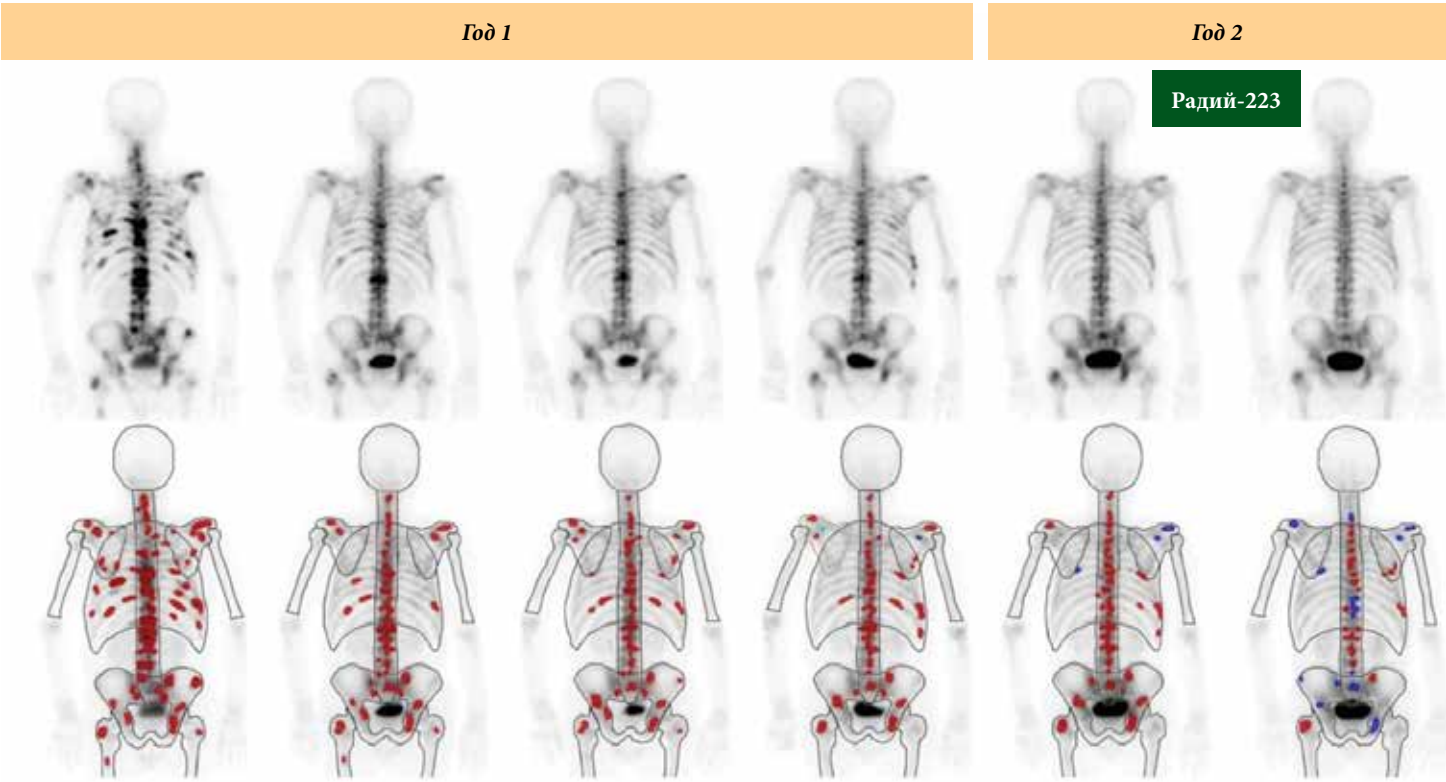
Рис. 2. Сцинтиграммы в задней проекции (сверху) и обработанные сцинтиграммы с подсчитанным BSI (снизу). Объем костного метастазирования увеличивается от (A) до (D), что легко понять с помощью количественного BSI (%)

инъекций радия-223, по сравнению с больными, которым было выполнено менее пяти введений препарата (17,9 и 6,2 месяца соответственно; $p < 0,0001$). Радий-223 обеспечивал значимое улучшение качества жизни пациентов, хорошо переносился и ассоциировался с минимальной гематологической токсичностью независимо от того, назначался ранее доцетаксел или нет [15]. Важный момент: применение радия-223 не препятствует последующему проведению терапии доцетакселом. Показатель ОВ у пациентов группы радия-223 превысил таковой в группе плацебо (14,4 и 11,3 месяца соответственно; $p = 0,003$). 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%) [11].

Одним из критериев оценки эффективности терапии радием-223 является мониторинг уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови, но не уровня ПСА в отличие от гормональных агентов, чей механизм действия направлен на сигнальный путь андрогенных рецепторов, для которых уровень ПСА может указывать на терапевтический эффект [16, 17]. Подтверждение тому – снижение уровня ПСА на 30% в исследовании ALSYMPCA только у 16% пациентов, получавших альфа-радиотерапию, по сравнению с 6% пациентов группы плацебо ($p < 0,001$). При этом аналогичных показателей в снижении уровня ЩФ удалось достичь у 47% пациентов против 3% в группе плацебо, что коррелировало с ОВ [11]. Сказанное свидетельствует о том, что содержание ЩФ – более клинически значимый маркер, чем уровень ПСА, при костных метастазах у больных РПЖ. Изолированное повышение уровня ПСА не следует расценивать как показание к отмене терапии радием-223 [18]. Данные динамики уровней ЩФ и ПСА у пациентов, получавших терапию радием-223, требуют подтверждения в дополнительных клинических исследованиях. Определение других биомаркеров эффективности альфа-излучающего изотопа остается проблематичным [19].

Перспективными биомаркерами в плане мониторинга эффективности лечения считаются радионуклидные количественные индексы метастазирования. Наиболее известен показатель bone scan index (BSI), отражающий количественную вовлеченность скелета в опухолевый процесс и представляющий собой отношение накопления препарата в патологических очагах к общему распределению препарата в скелете (рис. 1) [20].

Данный индекс активно используется как при диагностике, так и при оценке эффективности те-



BSI, %	7,9	4,5	4,6	4,2	4,0	1,2
ПСА, нг/мл	7,8	7,7	10,0	16,0	21,0	63,0

Рис. 3. Последовательные сцинтиграммы пациента с РПЖ. На фоне терапии радием-223 уровень BSI явно снизился, что свидетельствует о хорошем терапевтическом ответе у данного пациента. При этом значения ПСА увеличились

рапии у больных РПЖ с костными метастазами. Одной из ключевых особенностей BSI является то, что объем метастатического поражения костной системы может быть объективно определен с помощью сцинтиграммы костей. У пациентов без метастазов BSI равен 0%, с увеличением количества определенных метастазов этот индекс возрастает. Немногочисленное метастатическое поражение скелета обычно соответствует BSI > 1%. Множественное распространенное поражение скелета, или суперскан (генерализованное поражение костной системы), обычно соответствует значениям BSI от 5 до ≥ 10% [20] (рис. 2).

Исследование показало, что изменение BSI с поправкой на уровень ПСА считается прогностическим через три и шесть месяцев лечения, тогда как изменение уровня ПСА с поправкой на BSI таковым не является (рис. 3) [21]. Кроме того, удвоение BSI у пациентов с мКРРПЖ приводит к увеличению риска смерти в 1,9 раза [22]. ОВ у пациентов с мКРРПЖ и пониженным уровнем BSI также выше, чем у других пациентов [21].

Следующий этап оценки количественной опухолевой нагрузки у пациентов – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), которая в силу лучшей чувствительности и разрешающей способности ПЭТ-сканеров позволяет эффективнее выявлять количество очагов и оценивать степень поражения костного мозга [23].

Многообещающие результаты получены и при использовании диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при оценке ответа на терапию радием-223 [24]. Но для большей объективизации результатов двух указанных методов визуальной диагностики требуются дополнительные данные. Таким образом, наиболее распространенным методом диагностики костных метастазов у больных РПЖ на сегодняшний день остается остеосцинтиграфия.

В настоящее время рекомендации по назначению терапии радием-233 сводятся к следующему. Применение радия-223 показано больным КРРПЖ с метаболически активными костными метастазами – два очага и более, при отсутствии висцеральных метастазов и лимфаденопатии не более 3–4 см в диаметре. Наличие «симптомных» костных метастазов остается спорным критерием отбора из-за широкого диапазона проявлений костной боли, а также в силу полученных в исследовании ALSYMPCA данных о том, что эффективность радия-223 (ОВ и частота скелетных осложнений) не меняется у больных как с выраженными, так и с минимальными симптомами [14]. Эти данные

нашли подтверждение в крупном исследовании III фазы iEAP: радий-223 также продемонстрировал эффективность у пациентов с асимптоматическими костными метастазами [25].

Начальный уровень гемоглобина должен составлять ≥ 100 г/л, число тромбоцитов ≥ 100×10^9/л, нейтрофилов ≥ $1{,}5 \times 10^9$/л. Перед последующими введениями препарата уровень гемоглобина должен быть ≥ 80 г/л, показатели тромбоцитов и нейтрофилов ≥ 1×10^9/л и ≥ 50×10^9/л соответственно. При этом не следует забывать о более продолжительной ОВ у пациентов, получивших пять и более инъекций радия-223, по сравнению с больными, которым было выполнено менее пяти введений препарата [4, 11].

В то же время предварительные результаты исследования, в котором сравнивали эффективность радия-223 с доцетакселом и эффективность доцетаксела при КРРПЖ, показали безопасность комбинации альфа-радиотерапии и химиотерапии. У пациентов, получавших комбинированную терапию, чаще отмечалась нормализация уровня ЩФ (снижение на более чем 80% – 39 и 18% пациентов соответственно), а также регистрировались более высокие показатели выживаемости без прогрессирования (6,2 и 4,8 месяца соответственно) по сравнению с больными, которым назначали только химиотерапию [26]. В настоящее время ожидаются результаты исследования III фазы, посвященного оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии радием-223 и доцетакселом в сочетании с андрогендепривационной терапией. Подобная комбинация не зарегистрирована, и ее применение рекомендуется только в рамках клинических исследований.

Назначение радия-223 в комбинации с остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты и деносумаб) ассоциируется с увеличением ОВ и отсрочкой появления первого костного осложнения, без ущерба безопасности лечения [25, 27].

Заключение

В течение последних лет количество лечебных опций для больных КРРПЖ существенно увеличилось, в том числе за счет появления системной альфа-радиотерапии радием-223. Радий-223, зарегистрированный в России в конце 2016 г. под торговым названием Ксофиго®, постепенно становится доступным для большего количества пациентов в разных регионах нашей страны.

Радий-223 увеличивает ОВ и время до первого костного осложнения при КРРПЖ с костными метастазами. Применение радия-223 ассоциируется с повышением качества жизни пациентов, хорошей переносимостью и минимальной гематологической токсичностью.

Полученные данные позволяют рекомендовать раннее назначение радия-223, на этапе выявления костных метастазов, до развития висцеральных метастазов. В частности, при прогрессировании заболевания на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом назначение радия-223 можно рассматривать как лучший выбор по сравнению с альтернативной химиотерапией. Эффективность комбинации радия-223 и системной противоопухолевой терапии остается предметом изучения. Перспективными представляются разработка и внедрение количественных радионуклидных биомаркеров, обеспечивающих мониторинг безопасности и эффективности в процессе терапии радием-223.

Литература

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. *Chi K.N., Bjartell A., Dearnaley D. et al.* Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets // Eur. Urol. 2009. Vol. 56. № 4. P. 594–605.
3. *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. Vol. 16. № 2. P. 152–160.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)/Prostate cancer/version 3.2020. November 17, 2020 // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. *Frieling J.S., Basanta D., Lynch C.C.* Current and emerging therapies for bone metastatic castration-resistant prostate cancer // Cancer Control. 2015. Vol. 22. № 1. P. 109–120.
6. *Den R.B., George D., Pieczonka C., McNamara M.* Ra-223 treatment for bone metastases in castrate-resistant prostate cancer: practical management issues for patient selection // Am. J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 42. № 4. P. 399–406.
7. *Smith H.S.* Painful osseous metastases // Pain Physician. 2011. Vol. 14. № 4. P. E373–E403.
8. *Coleman R.E.* Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 20. Pt. 2. P. 6243s–6249s.
9. *Terrisse S., Karamouza E., Parker C.C. et al.* Overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with bone-targeting radioisotopes: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials // JAMA Oncol. 2020. Vol. 6. № 2. P. 206–216.
10. *Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer // Eur. Urol. 2021. Vol. 79. № 2. P. 263–282.

Ксофиго® показан для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов

Ксофиго® демонстрировал значимое увеличение показателей общей выживаемости и времени до наступления первых костных осложнений, а также благоприятный профиль безопасности[1-4]

Ксофиго® первый и единственный одобренный альфа-эмиттер

Двойной механизм действия Ксофиго® — способствует подавлению метастазов рака предстательной железы и снижению активности клеток опухоли в костной ткани.[1-4]

Ксофиго® показан для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов.

Ксофиго®. Международное непатентованное или группировочное наименование: Радия хлорид [223Ra]. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг). **Показания к применению:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует). **С осторожностью:** у пациентов со снижением функции костного мозга; раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин). **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения. **Регистрационный номер:** ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от **24.01.2020. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Институт Энергетических Технологий, Норвегия. **Выпускающий контроль качества:** Байер АС, Норвегия. Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений. Не подлежит реализации через аптечную сеть. *Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.*

АР = андрогеновый рецептор; мКРРПЖ = метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ОВ = общая выживаемость.

References: 1. 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): 213-223. ***2.*** Инструкция по медицинскому применению препарата Ксофиго®. ***3.*** 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):868-874. ***4.*** Saad F, Carles J, Gillessen 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 Sep;17(9):1306-16.

Реклама

PP-XOF-RU-0048-1

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,
ул. 3-я Рыбинская д.18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 234 20 00, факс: +7(495) 234 20 01
www.bayer.ru

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 24.01.2020.

11. *Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 3. P. 213–223.
12. *Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е.* Биохимические маркеры метастазирования в кости // Успехи молекулярной онкологии. 2015. Т. 2. № 1. С. 61–75.
13. *Cheville J.C., Tindall D., Boelter C. et al.* Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival // Cancer. 2002. Vol. 95. № 5. P. 1028–1036.
14. *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. Vol. 70. № 5. P. 875–883.
15. *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. Vol. 15. № 12. P. 1397–1406.
16. *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. Т. 15. № 2. С. 134–142.
17. *Shore N.D.* Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective // Urology. 2015. Vol. 85. № 4. P. 717–724.
18. *Gillessen S., Omlin A., Attard G. et al.* Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 8. P. 1589–1604.
19. *Ощепков В.Н., Зотов П.Б., Исмаков Р.М. и др.* Нуклидная терапия радия-223 хлоридом. Штрихи к портрету пациента // Онкоурология. 2018. Т. 14. № 4. С. 87–94.
20. *Nakajima K., Edenbrandt L., Mizokami A.* Bone scan index: a new biomarker of bone metastasis in patients with prostate cancer // Int. J. Urol. 2017. Vol. 24. № 9. P. 668–673.
21. *Mitsui Y., Shiina H., Yamamoto Y. et al.* Prediction of survival benefit using an automated bone scan index in patients with castration-resistant prostate cancer // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 11. Pt. B. P. E628–E634.
22. *Dennis E.R., Jia X., Mezheritskiy I.S. et al.* Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 5. P. 519–524.
23. *Etchebehere E.C., Araujo J.C., Fox P.S. et al.* Prognostic factors in patients treated with 223Ra: the role of skeletal tumor burden on baseline 18F-fluoride PET/CT in predicting overall survival // J. Nucl. Med. 2015. Vol. 56. № 8. P. 1177–1184.
24. *Blackledge M.D., Kohl D.M., Collins D.J. et al.* Assessing response heterogeneity following radium 223 administration using whole body diffusion weighted MRI. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 25th Annual Meeting & Exhibition. Honolulu, HI, 2017.
25. *Saad F., Carles J., Gillessen 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. Vol. 17. № 9. P. 1306–1316.
26. *Morris M.J., Loriot 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. ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, 2016.
27. *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. Vol. 15. № 7. P. 738–746.

Optimization of Selection Criteria and Evaluation of Radium-223 Therapy Effectiveness in Patients with Prostate Cancer

V.V. Vyazmin[1, 2], N.Yu. Shumilina[1, 2], R.A. Zukov, PhD, Prof.[1, 2]

[1] *V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University*
[2] *A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary*

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases is an adverse form of the prostate cancer associated with decreased overall survival (OS) and poor patient quality of life. Stopping the rapid progression of the disease and prolonging the patient's life in its maximum quality are the main goals of treatment. Over the past decade, there has been a real breakthrough in the number of options that increase OS in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). One of the drugs is the only radiopharmaceutical radium-223. This article discusses the mechanisms of action of radium-223, optimization of patient selection parameters for this therapy, and methods for assessing the effectiveness and prognosis of treatment of mCRPC in patients receiving radium-223.

Key words: *castration-resistant prostate cancer, bone metastases, radium-223, ALSYMPCA study, bone scan index*