

Возможности проведения локального облучения первичного очага в предстательной железе у пациентов с мКРРПЖ и изолированными костными метастазами на фоне терапии радием-223

А. С. Кулакова¹, В. А. Ветров¹, Д. Л. Бенцион^{1,2}, В. А. Илюшкина^{1,2}, Ю. В. Макарова³, Н. Д. Новичков³

¹ ГАУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

² Кафедра онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³ Медицинский отдел, АО «Байер», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Пациенты с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) представляют собой гетерогенную группу пациентов, требующих персонального подхода к выбору тактики терапии. Основной целью лечения данной когорты больных является как увеличение продолжительности жизни, так и сохранение ее качества. Среди пациентов с мКРРПЖ есть группа с прогрессирующим опухолевым процессом в предстательной железе, что значительно ухудшает результаты проводимого системного лечения по поводу РПЖ, а также может влиять на продолжительность и качество жизни больных. Одним из методов таргетного влияния на первичный очаг заболевания может служить локальное облучение, которое на фоне системной терапии радия-223 (Ra-223) может привести к улучшению онкологических результатов лечения пациентов с РПЖ.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения Ra-223 у пациентов с мКРРПЖ и изолированными костными метастазами в рамках рутинной клинической практики на фоне локального облучения предстательной железы.

Материалы и методы. В данное исследование были включены 189 пациентов с мКРРПЖ, получавших от 1 до 6 инъекций Ra-223. Пациенты были разделены на две группы. Группа 1 включала пациентов, получавших только системную терапию – 153 (81 %), в то время как группа 2 состояла из пациентов, получавших локальное облучение предстательной железы на фоне терапии Ra-223 – 36 (19 %) пациентов.

Выводы. Применение Ra-223 в комбинации с локальной лучевой терапией предстательной железы показало хороший результат в увеличении ПКЗ у пациентов с мКРРПЖ. Одновременное проведение локального облучения предстательной железы на фоне терапии Ra-223 не увеличивало гематологическую токсичность, что благоприятно сказывалось на переносимости радионуклидной терапии. При этом местные лучевые реакции, возникающие на фоне локальной ДЛТ предстательной железы, не мешали пациентам завершить полный курс (6 введений) радионуклидной терапии Ra-223.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радий-223 (Ra-223), общая выживаемость, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастазы в кости, безопасность, локальное облучение предстательной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы утверждают, что явный и потенциальный конфликт интересов отсутствует.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Свердловского областного онкологического диспансера (протокол № 23 от 18.11.2019). Одобрение и процедура проведения протокола получены согласно принципам Хельсинкской конвенции.

Информированное согласие: получено.

Possibility of local radiation therapy of the prostate during radium-223 therapy

A. S. Kulakova¹, V. A. Vetrov¹, D. L. Benzion^{1,2}, V. A. Ilyushkina^{1,2}, Yu. V. Makarova³, N. D. Novichkov³

¹ Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russia

² Dept of Oncology and Radiation Diagnostics of Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³ Medical Department, Bayer, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) are a complex and heterogeneous group whose primary treatment goals are to both prolong life and preserve quality of life. Among patients with mCRPC, there is a group with a progressive tumor process in the prostate gland, in which local irradiation along with systemic Ra 223 (Ra-223) therapy would lead to improved oncological outcomes.

Purpose of the study. To evaluate the efficacy and safety of Ra-223 in patients with mCRPC in routine clinical practice and to assess the feasibility of local radiation therapy of the prostate in patients with mCRPC receiving Ra-223 therapy.

Materials and methods. This study included 189 patients with mCRPC who received 1 to 6 injections of Ra-223 as part of routine clinical practice. The patients were divided into two groups. Group 1 included patients who received systemic therapy only – 153 (81 %), while group 2 consisted of patients who received local irradiation of the prostate gland along with Ra-223 therapy – 36 (19 %) patients.

Conclusions. The use of radium-223 in combination with localized radiotherapy for the treatment of the prostate has shown promising results in increasing disease control rate (DCR) in patients with mCRPC. Concurrent localized irradiation of the prostate against the radium-223 therapy background did not show the result in increased hematological toxicity, which favorably affecting the tolerability of the radionuclide treatment. At the same time, localized radiation reactions occurring during localized prostate irradiation did not prevent patients from completing the full course (six injections) of the radionuclide radium-223 treatment.

KEYWORDS: radium-223 (Ra-223), bone metastases, castration-resistant prostate cancer, overall survival, safety, local radiation therapy of the prostate.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics: The study protocol was approved by the local ethical committee of the Sverdlovsk Regional Oncology Center (protocol № 23., 18.11.2019). Approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Inform consent: received.

Введение

В мире рак предстательной железы (РПЖ) занимает 4-е место среди всех злокачественных новообразований (1,5 млн случаев, 7,3 %) [1]. По результатам 2023 года рак предстательной железы в России занимает 1-е место (17 %) среди всех злокачественных новообразований у населения мужского пола, опережая опухоли легочной системы (16,4 %). В общей структуре РПЖ занимает 5-е место (6,9 %) после рака молочной железы (12,1 %), рака кожи (кроме меланомы) (11,8 %), рака легкого (9,7 %), колоректального рака (7,1 %)¹.

Одним из стандартов лечения прогрессирующего или распространенного рака предстательной железы, относящегося к гормонозависимым опухолям, является андрогенная депривация (АДТ), которая проводится хирургическим или консервативным медикаментозным путем. Логическим исходом длительной АДТ у пациентов с РПЖ является прогрессирование заболевания, требующее смены подхода к терапии. Одной из основных целей АДТ является подавление уровня тестостерона до кастрационного уровня (уровень тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл или 1,7 нмоль/л), что ассоциируется с максимальным выигрышем по прогнозу увеличения продолжительности жизни пациентов с прогрессирующим РПЖ. При определении биохимического или системного прогрессирования на фоне минимальных значений уровня тестостерона пациенту определяется гормонально-рефрактерная или кастрационно-резистентная фаза рака предстательной железы (КРРПЖ). У большинства пациентов (90 %) основным путем метастатического прогрессирования является костная ткань. Как правило, костные метастазы у пациентов с мРПЖ ассоциируются с наиболее тяжелыми осложнениями, включая болевой синдром, патологические переломы, компрессию спинного мозга, инвалидизацию, снижение подвижности и качества жизни [2–5].

За последние десятилетия число опций медикаментозного лечения с доказанным влиянием на показатели эффективности и безопасности у пациентов с КРРПЖ значительно увеличилось и теперь включает химиотерапию (ХТ) (доцетаксел, кабацитаксел) [6], ингибиторы андрогенного сигнала (ИАС) (абиратерон, апалутамид, даролутамид, энзалутамид), системную альфа-радиотерапию (дихлорид радия-223), PARP-ингибиторы (олапариб) и иммунотерапию (сипулицил-Т, не зарегистрирован в России). В отсутствие данных прямых сравнительных клинических исследований затрудняется выбор подбора наиболее подходящих кандидатов для каждого из вышеописанных методов лечения, также остается дискуссионным вопрос об оптимальной последовательности применения терапевтических агентов в линиях терапии для достижения максимальных показателей эффективности [7–13].

Достаточно изученным и широко применяющимся в клинической практике является метод лучевой терапии остеотропными изотопами для лечения пациентов с раком предстательной железы с костными метастазами. В основе действия препаратов этой группы лежит процесс интеграции миметиков радиоактивного кальция в структуру кости, пораженной метастазами РПЖ [14]. Данные агенты способны высвобождать

высокоэнергетические изотопные частицы, которые приводят к цитотоксической атаке на клетки РПЖ и наносят ущерб ДНК [15–17], таким образом оказывается влияние на увеличение времени до прогрессирования заболевания и ОВ.

Исторически первыми в клинической практике начали использоваться бета-излучатели (стронций-89, самарий-153). Бета-частицы обладают низкой проникающей способностью (доступ к тканям ограничен несколькими сантиметрами) и умеренной энергией проникновения (100 кэВ). Бета-частицы могут нанести реparable урон одноцепочечной нити ДНК в опухолевых клетках, в частности рака предстательной железы. Терапия, основанная на бета-излучателях, оказывает влияние на уменьшение болевого синдрома на фоне костных метастазов (паллиативный эффект), но при этом отсутствуют данные клинических исследований с доказанным влиянием на увеличение показателя ОВ. Одним из недостатков применения бета-эмиттеров является выраженная гематологическая токсичность, которая отмечается у ряда пациентов и ограничивает возможности проведения последующих линий терапии [18]. Более широкое применение эффективных цитотоксических методов лечения пациентов с мКРРПЖ [19], для проведения которой, в свою очередь, необходимы сохранная функция костного мозга и удовлетворительные гематологические показатели, привело к снижению частоты использования бета-излучателей у данной группы пациентов на ранних этапах терапии.

Альфа-радиотерапия является первой опцией таргетного лечения костных метастазов у пациентов с мКРРПЖ, статистически значимо повышающая показатель ОВ без значимого влияния на риск развития гематологических осложнений при дальнейшем проведении ХТ [20].

Альфа-радиотерапия радием-223 (Ra-223) представляет собой метод лечения с уникальным механизмом действия, позволяющий достичь положительных показателей эффективности и результатов в лечении пациентов с мКРРПЖ. Суть метода основана на использовании изотопа Ra-223, относящегося к альфа-эмиттерам, основным свойством которого является способность накапливаться непосредственно в костной ткани, пораженной метастазами рака предстательной железы. Короткая длина волны позволяет минимизировать воздействие на окружающие здоровые ткани и клетки [21].

Системная альфа-радиотерапия радием-223 является эффективным методом лечения пациентов с мКРРПЖ. Радий-223 получил регистрационное удостоверение на основании результатов международного двойного слепого рандомизированного исследования III фазы ALSYMPCA, продемонстрировав статистически значимое преимущество по показателям безрецидивной и общей выживаемости (ОВ), а также удовлетворительный профиль безопасности [24].

Для проведения данного исследования был выбран 921 пациент с метастатическим КРРПЖ. Пациенты должны были удовлетворять следующим критериям: иметь 2 и более метастазов в костях при отсутствии метастатических поражений внутренних органов; иметь противопоказания к назначению доцетаксела или самостоятельный отказ от его использования.

¹ Злокачественные новообразования в России. Федеральная служба государственной статистики. 2023. [Malignant neoplasms in Russia. Federal State Statistics Service. 2023].

Пациенты случайным образом были распределены на группы в соотношении 2:1 для получения терапии Ra-223. В первой группе пациенты получали терапию Ra-223 на фоне продолжающейся АДТ, во вторую группу входили больные мКРРПЖ, получавшие плацебо в комбинации с АДТ. В группе пациентов, получавших Ra-223, были отмечены существенное увеличение ОВ (медиана ОВ 14,9 и 11,3 мес. соответственно), снижение риска смерти на 30%, значительное снижение риска скелетных осложнений и увеличение временного промежутка до наступления первых костных осложнений по сравнению с группой плацебо [21]. Еще одним важным выводом стало то, что пациенты, получившие 5 или более инъекций Ra-223, имели достоверное преимущество ОВ, чем пациенты, которые получили менее 5 инъекций. Данное исследование впервые доказало увеличение основных показателей эффективности при применении радиоизотопной терапии у пациентов с мКРРПЖ. Благодаря этому методу лечения удастся значительно продлить период контроля над заболеванием и улучшить качество жизни пациентов с мКРРПЖ.

Лечение Ra-223 имеет возможность проводиться в амбулаторных условиях, что является важным преимуществом для пациентов. При необходимости пациент может быть госпитализирован, но при отсутствии такой необходимости и желания находиться в стационаре процедуры проводятся в дневном стационаре, после чего пациент после короткого наблюдения отправляется домой без каких-либо специальных ограничений на привычный образ жизни и общение с окружающими.

Несмотря на доказанные в клинических исследованиях преимущества терапии Ra-223, остается дискуссионным вопрос по поводу риска прогрессирования заболевания в первичном очаге (предстательная железа) при применении остеотропных методов лечения у пациентов с мКРРПЖ и отсутствием радикальной простатэктомии в анамнезе. Ряд лучевых методов воздействия на предстательную железу на фоне проведения цикла терапии Ra-223 имеет перспективы улучшить клинические результаты терапии таких пациентов и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Оценить показатели эффективности и безопасности применения радия-223 в рамках рутинной клинической практики на фоне локального облучения предстательной железы у пациентов с мКРРПЖ, изолированными костными метастазами и отсутствием радикальной простатэктомии в анамнезе.

Материалы и методы

С августа 2019 г. по январь 2024 г. в Свердловском областном онкологическом диспансере терапию радием-223 получили 307 пациентов с КРРПЖ с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов, которым было выполнено 1285 инъекций Ra-223. Всем пациентам Ra-223 вводился в радиотерапевтическом отделении № 1 ГАУЗ СО «СООД» г. Екатеринбурга курсом из 6 внутривенных введений через каждые 4 недели в дозе из расчета 55 кБк/кг массы тела.

В описанное ниже клиническое исследование в рамках рутинной практики нами было включено 189 пациентов с КРРПЖ с множественными метастазами в кости, отсутствием висцеральных метастазов, допускались метастазы в региональные лимфатические узлы диаметром до 3,0 см,

больные с простатэктомией или без нее в анамнезе заболевания, которым было проведено от 1 до 6 инъекций Ra-223 в рамках рутинной клинической практики.

Критерии включения в исследование:

- множественные метастазы в кости;
- отсутствие висцеральных метастазов;
- метастазы в региональные лимфатические узлы диаметром до 3,0 см;
- больные с простатэктомией или без нее в анамнезе заболевания;
- проведение от 1 до 6 инъекций Ra-223;
- подписанное информированное согласие.

Средний возраст пациентов, проходивших лечение Ra-223, составил 67 (48–87) лет.

Преобладали пациенты с оценкой объективного статуса по шкале ECOG 0-1-159 (84,1 %) на момент начала терапии Ra-223. У 30 (15,9 %) пациентов статус ECOG составлял 2.

У 6 (3,2 %) пациентов регистрировалась картина superscan, у 76 (40,2 %) было выявлено более 20 костных метастазов, у 36 (19,0 %) было 11–20 костных очагов, у 39 (20,6 %) определялось 6–10 метаболически активных очагов в костях и у 32 (17 %) – менее 6.

У 124 (65,6 %) пациентов регистрировался болевой синдром различной степени выраженности. Оценка интенсивности боли производилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Все 189 пациентов, включенных в исследование, до развития кастрационно-резистентной стадии заболевания рака предстательной железы (РПЖ) получали гормональную терапию и продолжили получать андроген-депривационную терапию (АДТ) во время всего периода лечения Ra-223.

В настоящее время зарегистрировано и используется в рутинной клинической практике у пациентов с мКРРПЖ несколько различных лекарственных опций, вследствие этого пациенты, включенные в исследование, получали Ra-223 в различных линиях лекарственной терапии.

Радий-223 в первой линии терапии мКРРПЖ получили 7 (3,7 %) пациентов, во второй линии терапии – 126 (66,6 %), в третьей линии – 47 (24,9 %), в четвертой – 6 (3,2 %) и в пятой – 3 (1,6 %) пациента.

В группе пациентов, получивших Ra-223 во второй линии терапии мКРРПЖ, была проанализирована частота различных лекарственных опций, которую пациенты получали в первой линии мКРРПЖ, таким образом, 56 (44,4 %) пациентов получили химиотерапию доцетакселом или терапию ингибиторами андрогенного сигнального пути: энзалутамидом – 53 (42,1 %) пациента, абиратерона ацетатом – 17 (13,5 %) пациентов.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является золотым стандартом локального лечения у больных с РПЖ. У наблюдаемых нами пациентов РПЭ была проведена только у 14 (7,4 %) больных. Части пациентов с отягощенными факторами (экстракапсулярное распространение опухоли (pT3a), инвазия семенных пузырьков (p3b) или наличие опухолевых клеток в линии резекции (R1) и др.) потребовалось проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), которая среди наших больных была применена только у 11 (5,8 %) пациентов, и у 2 (1,1 %) курс ДЛТ был проведен после РПЭ. Таким образом данный анализ показал,

что перед началом терапии Ra-223 большинство наших пациентов, 164 (86,8%), не имели локального контроля.

Все 189 пациентов были разделены на две группы наблюдения. Первая группа (группа 1) включала 153 (81 %) пациента, которые получали только системную терапию Ra-223. Во вторую группу (группа 2) вошли 36 (19 %) пациентов, которым ранее не проводилась РПЭ, и им одновременно с терапией Ra-223 проводилось локальное облучение первичного очага в предстательной железе. Локальное облучение проводилось в режиме гиподифракционирования согласно внутреннему протоколу медицинской организации: 6 Гр, по 6 фракций, с частотой 1 раз в неделю, в период между первым и третьим введением радия-223.

До начала терапии Ra-223 всем пациентам осуществлялся гематологический контроль, определение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови, оценивалось общее состояние по шкале ECOG, качество жизни по опроснику FACT-P и выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ. Дополнительно для исключения метастатического поражения внутренних органов использовались ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), компьютерная томография органов грудной и брюшной полости (КТ ОГК, ОБП) и магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ ОМТ). Для оценки показателя контроля заболевания (ПКЗ) были выбраны следующие радиологические исследования: остеосцинтиграфия (ОСГ) и ПЭТ-КТ с GA-PSMA68.

В каждой группе пациентов нами проводилась оценка показателя общей выживаемости (ОВ). Для более корректной оценки данных ОВ первая группа была разделена на две подгруппы:

- подгруппа 1А – пациенты, получившие 1–4 введения Ra-223, 36 (23,5 %) больных;
- подгруппа 1Б: пациенты, получившие 5–6 введений Ra-223, 117 (76,5 %) больных.

Во второй группе оценка показателя ОВ не проводилась из-за того, что период наблюдения за данными пациентами на момент анализа данных не превышал 8 месяцев и требуется более длительное время для оценки данного показателя.

Основным критерием эффективности терапии радиофармпрепаратом Ra-223 являлась оценка динамики распространения метастатического поражения в костной системе. Для оценки изменения активности в ранее выявленных костных метастазах и исключения появления новых очагов мы опирались на данные контрольных радиологических исследований (ОСГ или ПЭТ-КТ с GA-PSMA68) до начала терапии Ra-223 и через 4 недели после окончания курса.

Наиболее значимым для нас было оценить показатель контроля заболевания (ПКЗ) и относящиеся к нему стабилизацию и положительную динамику. Также нами оценивались наличие или отсутствие висцеральных метастазов и уровень гематологической токсичности на фоне всего курса терапии Ra-223, а также клинические возможности по вышеописанным показателям на фоне применения схемы терапии с добавлением дистанционной лучевой терапии на первичный очаг в предстательной железе у пациентов без наличия радикальной простатэктомии в анамнезе.

Критериями оценки безопасности терапии являлся уровень гематологической токсичности на фоне всего курса Ra-223.

Результаты

Среди 189 пациентов с мКРПЖ, включенных в наше исследование, полный курс (5–6 инъекций) Ra-223 получили 149 (78,8 %) человек, не смогли закончить курс (проведено 1–4 введения) 40 (21,2 %) больных. Распределение по группам наблюдения выглядит следующим образом:

- в первой группе, где пациенты получали только терапию Ra-223, полный курс (5–6 введений) был проведен 117 (76,5 %) пациентам, 4 инъекции – 15 (9,8 %), 3 инъекции – 5 (3,2 %), 2 инъекции – 14 (9,1 %) и 1 инъекцию – 2 (1,3 %) больным;
- в группе 2 полный курс (5–6 инъекций) получили 32 (88,8 %) пациента, 4 инъекции – 2 (5,6 %), 3 инъекции – 2 (5,6 %), и ни один пациент не прервал терапию после одного или двух введений Ra-223.

Среди 40 (21,2 %) пациентов, прервавших курс терапии Ra-223, причинами окончания терапии были: локальное прогрессирование заболевания (прорастание опухоли предстательной железы в прямую кишку/мочевой пузырь) и связанные с данным типом прогрессирования осложнения и/или появление висцеральных метастазов. Прогрессирования в связи с увеличением количества костных метастазов и/или их метаболической активности нами зафиксировано не было.

Костные метастазы у пациентов с мКРПЖ не только резко ухудшают качество жизни пациентов, но и значительно снижают прогноз продолжительности общей выживаемости (ОВ), именно поэтому крайне важно во время терапии оценивать как ПКЗ, так и медиану ОВ.

В группе 1 (n=153) ПКЗ был достигнут при применении Ra-223 у 87 (56,9 %) больных, из них у 48 (31,4 %) зафиксирована положительная динамика онкологического процесса и у 39 (25,5 %) пациентов выявлена стабилизация процесса, у 66 (43,1 %) больных было выявлено прогрессирование заболевания. По данным контрольной сцинтиграфии костной системы у одного пациента, получавшего терапию Ra-223, был достигнут полный ответ по костным очагам.

Во второй группе (n=36) находились пациенты, которым дополнительно проводилось локальное облучение предстательной железы на фоне терапии Ra-223. В группе 2 ПКЗ составил 72 %. У 16 (44,4 %) пациентов достигнута стабилизация, у 10 (27,8 %) – положительная динамика, у 10 (27,8 %) отмечена отрицательная динамика.

Медиана ОВ была оценена и достигнута в обеих подгруппах первой группы, получавших терапию Ra-223. В подгруппе 1А медиана ОВ составила 9 мес., в подгруппе 1Б медиана ОВ составила 30 мес. (рис. 1).

В группе 2 наблюдение за пациентами продолжается, на момент оценки результатов медиана ОВ достигнута не была.

У пациентов в обеих группах преобладали гематологические нежелательные реакции в виде анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении. Для оценки гематологической токсичности мы применяли международную шкалу токсичности NCI-CTCAE v5.0.

При анализе и сравнении гематологической токсичности 1–2-й степени тяжести результаты в обеих группах были сопоставимы.

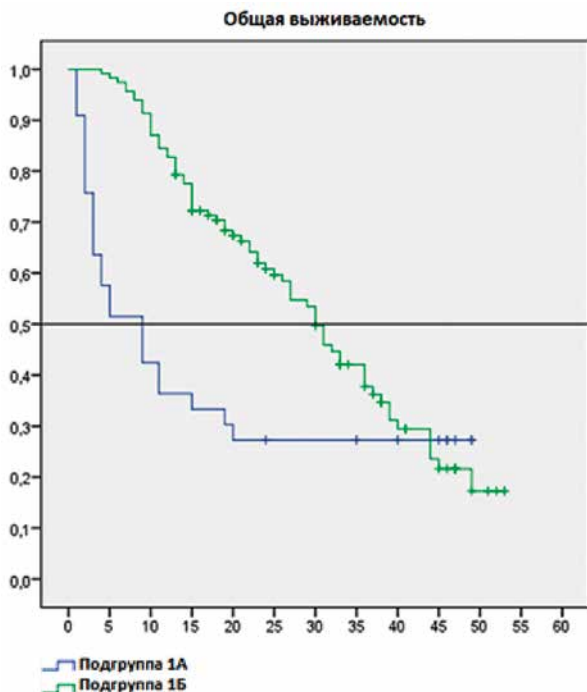


Рисунок 1. Медиана ОВ в первой группе пациентов

В первой группе нежелательные явления (НЯ) 3-й степени тяжести были зафиксированы у 16 (10,5%) пациентов, НЯ 4-й степени тяжести отсутствовали (табл. 2). У пациентов второй группы НЯ 3–4-й степени тяжести, связанные с гематологической токсичностью, выявлены не было (табл. 3).

Дополнительно во второй группе проводилась оценка нежелательных лучевых реакций (цистит, ректит), связанных с проводимой локальной ДЛТ. Нежелательные лучевые реакции отсутствовали у 26 (72%) пациентов, реакции 1-й степени тяжести отмечались у 7 (20%) пациентов. У 3 (8%) пациентов развились реакции 2-й степени тяжести, из-за чего курс ДЛТ на предстательную железу, семенные пузырьки был прерван. Однако развитие этих реакций не повлияло на возможность пациентов получить полный курс (из 6 инъекций) радионуклидной терапии Ra-223.

Обсуждение

Увеличение продолжительности жизни и сохранение и/или улучшение ее качества, снижение риска смерти являются важнейшими критериями в терапии пациентов с КРРПЖ в метастатической стадии заболевания.

На наш взгляд, проводимое нами научно-практическое исследование открывает новые перспективы в терапии крайне неоднородной когорты пациентов с мКРРПЖ и предлагает еще одну новую возможность в борьбе с данной формой онкологического заболевания.

В проводимом исследовании нами показано, что важно находить для каждого пациента с мКРРПЖ персонализированный подход, учитывая и индивидуальные особенности заболевания на данной стадии. В научной работе нами показано, что пациенту значимо для его дальнейшего прогноза по продолжительности жизни получить полный курс терапии Ra-223, что позволяло как получить контроль над течением заболевания на более продолжительное время, так и улучшить качество жизни у этих пациентов.

Таблица 1
Ответ на проводимую терапию

Показатель	1-я группа, n=153	2-я группа, n=36	p (χ²)
	No/total/%	No/total/%	
ПКЗ	87/153/56,9	26/36/72	=0,091
Положительная динамика	48/153/31,4	10/36/27,8	=
Стабилизация	39/153/25,5	16/36/44,4	=
Прогрессирование, или отрицательная динамика	66/153/43,1	10/36/27,8	=
Полный ответ по костным очагам	1/153/0,65	0	=
Наличие висцеральных метастазов	?	?	

Таблица 2
Гематологическая токсичность в группе 1 (СТЕ AE5.0)

Нежелательное явление	1–2-я степень, n (%)	3–4-я степень, n (%)
Анемия	94 (61,4)	6 (3,9)
Лейкопения	64 (41,8)	3 (2%)
Нейтропения	47 (30,7)	5 (3,3)
Тромбоцитопения	79 (51,6)	2 (1,3)

Таблица 3
Гематологическая токсичность в группе 2 (СТЕ AE5.0)

Нежелательное явление	1–2-я степень, n (%)	3–4-я степень, n (%)
Анемия	17 (47,2)	–
Лейкопения	15 (41,7)	–
Нейтропения	13 (36,1)	–
Тромбоцитопения	19 (52,8)	–

В группе пациентов, которым не проводился локальный контроль над заболеванием, нами были отмечены значительно лучшие результаты при комбинации двух методов терапии: проведение курса радиофармтерапии препаратом Ra-223 и локального облучения предстательной железы в режиме гипофракционирования в период между 1-м и 3-м введением Ra-223, как по ПКЗ, так и по ОВ.

Данный вид терапии характеризуется таргентным действием Ra-223 в костной ткани и достаточно узкой точкой приложения, что позволяет обеспечить высокую эффективность данного вида лекарственной поддержки благодаря малой проникающей способности альфа-частиц (<1000 мкм) и высокой выделенной энергии (28,2 МэВ), что объясняет крайне малую токсичность. Также было отмечено, что применение изучаемой терапии сводило к минимуму миелосупрессию и другие ассоциированные с костной системой НЯ у пациентов в группе Ra-223 и локального облучения предстательной железы, но при этом в данной группе вероятность получения полного курса терапии и, соответственно, достижения контроля над заболеванием в рамках наблюдения за пациентами возрастало.

В конечном итоге это исследование может иметь важное практическое значение и рассматриваться в качестве исходной точки для последующих исследований и разработки новых методик и схем терапии пациентов с раком предстательной железы.

Выводы

Радий-223 является эффективным препаратом для лечения пациентов с мКРРПЖ, который способен увеличивать как контроль над заболеванием, так и показатель общей выживаемости, обладая при этом благоприятным профилем безопасности.

Применение Ra-223 в комбинации с локальной лучевой терапией предстательной железы показало хороший результат в увеличении ПКЗ у пациентов с мКРРПЖ. Одновременное проведение локального облучения предстательной железы на фоне терапии Ra-223 не увеличивало гематологическую токсичность, что благоприятно сказывалось на переносимости радионуклидной терапии. При этом местные нежелательные лучевые реакции, возникающие на фоне локальной ДЛТ предстательной железы, не помешали пациентам завершить полный курс (6 введений) радионуклидной терапии Ra-223.

На основании результатов исследования можно сделать вывод о том, что наибольший эффект от терапии Ra-223 достигается у пациентов, получивших 5 и более введений.

Наше исследование представляет собой важный аспект на пути к разработке более эффективных и безопасных схем терапии пациентов с мКРРПЖ и может послужить началом для последующих клинических исследований в этом направлении.

В дальнейшем мы планируем оценить динамику уровня ПСА и показатели локального контроля в обеих группах, а также оценить ОВ в группе пациентов, получавших дистанционную лучевую терапию на предстательную железу, на фоне терапии Ra-223.

Список литературы / References

1. Sung H. PhD, Ferlay J. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: Cancer J. Clin. 2021; 71 (3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. 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
3. 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
4. Smith H.S. Painful osseous metastases. Pain Physician 2011; 14: E373–403.
5. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin. Cancer Res. 2006.
6. 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
7. Som A., Tu S.M., Liu J. et al. Response in bone turnover markers during therapy predicts overall survival in patients with meta-static prostate cancer: analysis of three clinical trials. Br. J. Cancer. 2012; 107 (9): 1547–53. DOI: 10.1038/bjc.2012.436
8. 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
9. 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
10. Asselah J., Sperlich C. Post-docetaxel options for further survival benefit in meta-static castration-resistant prostate cancer: questions of choice. Can Urol. Assoc. J. 2013; 7 (1–2 Suppl1): S11–7. DOI: 10.5489/cuaj.274

Сведения об авторах

Кулакова Анастасия Сергеевна, врач-радиотерапевт высшей категории, врач-онколог, заведующая отделением радиотерапии № 1¹.
Ветров Виктор Андреевич, к.м.н., врач-радиотерапевт высшей категории, врач-онколог, руководитель радиотерапевтической службы¹.
Бенцион Дмитрий Львович, врач-онколог¹, ассистент кафедры².
Илюшкина Виктория Андреевна, врач-онколог¹, ассистент кафедры².
Макарова Юлия Вячеславовна, к.м.н., медицинский советник³.
Новичков Никита Дмитриевич, к.м.н., руководитель медицинской поддержки группы онкология³.

¹ ГАУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер». Екатеринбург, Россия

² Кафедра онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³ Медицинский отдел, АО «Байер», Москва, Россия

Автор для переписки: Кулакова Анастасия Сергеевна. E-mail: askulakova92@mail.ru

Для цитирования: Кулакова А.С., Ветров В.А., Бенцион Д.А., Илюшкина В.А., Макарова Ю.В., Новичков Н.Д. Возможности проведения локального облучения первичного очага в предстательной железе у пациентов с мКРРПЖ и изолированными костными метастазами на фоне терапии радием-223. Медицинский алфавит. 2024; (27): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-18-23>

11. 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
12. Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #352. 2018; 8: 458–470. Nosov D.A., Gladkov O.A., Koro-leva I.A. et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of prostate cancer. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO #352. 2018; 8: 458–470. (In Russ.).
13. 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
14. Henriksen G., Breistol 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.
15. Brechbiel M.W. Targeted alpha-therapy: past, present, future? Dalton Trans 2007; 21 (43): 4918–28. DOI: 10.1039/b704726f
16. 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
17. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of meta-static 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости. Онкоурология. 2017; 13 (3): 140–147. DOI:10.17650/1726-9776-2017-13-3-140-147
22. Matveev V.B., Markova A.S. Radium-223 in the treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases. Oncourology. 2017; 13 (3): 140–147. DOI:10.17650/1726-9776-2017-13-3-140-147
23. Kairemo K., Joensuu T., Rasulovala 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
24. 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
25. 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
26. 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.eururo.2016.06.002

При научной поддержке АО «Байер»

Статья поступила / Received 11.09.2024
 Получена после рецензирования / Revised 23.09.2024
 Принята в печать / Accepted 23.09.2024

About authors

Kulakova Anastasia S., radiotherapist of the highest category, oncologist, head of the Radiotherapy Dept No. 1¹.
Vetrov Viktor A., PhD Med, radiotherapist of the highest category, oncologist, head of the Radiotherapy Service¹.
Benzion Dmitry L., oncologist¹, assistant at Dept².
Ilyushkina Victoria A., oncologist¹, assistant of the Dept².
Makarova Yulia V., PhD Med, medical adviser³.
Novichkov Nikita D., PhD Med, head of medical support of the Oncology Group³.

¹ Dept of Oncology and Radiation Diagnostics of Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russia

³ Medical Department, Bayer, Moscow, Russia

Corresponding author: Kulakova Anastasia S. E-mail: askulakova92@mail.ru

For citation: Kulakova A.S., Vetrov V.A., Benzion D.L., Ilyushkina V.A., Makarova Yu. V., Novichkov N.D. Possibility of local radiation therapy of the prostate during radium-223 therapy. Medical alphabet. 2024; (27): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-18-23>

