



РАДИЙ-223. МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А.Костин^{1,2}, А.Г.Мурадян^{2,3}, А.О.Толкачев³, С.В.Попов¹

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4
2. Медицинский институт ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
3. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Больные с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (РПЖ) представляют собой сложную группу больных для лечения. На момент постановки диагноза 85% больных имеют локализованный опухолевый процесс, однако у 40% больных наблюдается его генерализация. Наиболее частой локализацией метастазирования РПЖ являются кости скелета, поражения которых достигают 90% случаев.

При этом рост заболеваемости РПЖ диктует необходимость поиска новых, более эффективных методов лечения данной группы больных. В настоящее время зарегистрировано шесть эффективных методов лечения метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (МКРРПЖ): воздействие на андрогенную стимуляцию (абиратерона ацетат, энзалутамид); химиотерапия препаратами из группы таксанов (доцетаксел, кабазитаксел); иммунотерапия (Сипулеуцел-Т (в РФ не зарегистрирован)), радионуклидная терапия радия-223 хлоридом (Ксофиго®). ²²³Ra является тропным к костной ткани альфа-излучателем, который, благодаря высокой линейной передаче энергии и короткой дистанции прохождения, обеспечивает увеличенный локализованный противоопухолевый эффект в силу более высокой доставки энергии. В статье представлен литературный обзор, освещающий механизмы развития кастрационной рефрактерности, характеристику и эффективность радия-223 в лечении больных МКРРПЖ.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, РПЖ, кастрационно-рефрактерный, МКРРПЖ, радий-223, Ксофиго®, гормонорезистентность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Костин А.А., Мурадян А.Г., Толкачев А.О., Попов С.В. Радий-223. Место в лечении метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 79-88. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9

Для корреспонденции

Мурадян Аветик Гагикович, клинический аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», врач-онколог поликлиники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: mdmuradyan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Информация о финансировании. При поддержке АО БАЙЕР. Спонсоры и третьи лица не принимали участие в обработке и анализе данных и написании настоящей статьи.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.



RADIUM-223. PLACE IN THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION-REFRACTORY PROSTATE CANCER

A.A.Kostin^{1,2}, A.G.Muradyan^{2,3}, A.O.Tolkachev³, S.V.Popov¹

1. National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia
2. Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya, Moscow 117198, Russia
3. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Patients with castration-refractory prostate cancer (PC) are a complicated group of patients for treatment. At the time of diagnosis, 85% of patients have a localized tumor process, however, in 40% of patients, generalization of the tumor process is observed. The most common localization of prostate cancer metastasis is the skeletal bone, which affects up to 90% of cases.

At the same time, taking into account the increase in the morbidity of prostate cancer pathology, it dictates the need to search for new, more effective methods of treatment for this group of patients. Currently, there are six effective methods of treatment of metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC): effects on androgenic stimulation (abiraterone acetate, enzalutamide); chemotherapy with drugs from the taxane group (docetaxel, cabazitaxel); immunotherapy (Sipuleucel-T), radionuclide therapy with Radium-223 chloride (Ksofigo®). ²²³Ra is a tropic to bone tissue alpha emitter, which, due to its high linear energy transfer and short transmission distance, provides an enhanced localized antitumor effect due to higher energy delivery. The article presents a literature review highlighting the mechanisms of development of castration refractoriness, the characteristic and efficacy of Radium-223 in the treatment of patients with metastatic castration-refractory prostate cancer.

Keywords:

prostate cancer, PC, castration-refractory, mCRPC, radium-223, Ksofigo, hormoneresistence

For citation

Kostin A.A., Muradyan A.G., Tolkachev A.O., Popov S.V. Radium-223. Place in the treatment of metastatic castration-refractory prostate cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 79-88. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9

For correspondence

Avetik G. Muradyan, clinical post-graduate student of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology, Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia, oncologist of polyclinic, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: mdmuradyan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Information about funding. Supported by BAYER, JSC. Sponsors and third parties did not participate in data analysis and writing of the present paper.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 18.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) неуклонно растет в течение последних нескольких десятилетий, занимая второе место в структуре онкологических заболеваний мужского населения Российской Федерации, и составляет 14,0%, уступая лишь опухолям трахеи, бронхов и легкого (17,6%). При этом в 2016 г. выявлено 38 371 новых случаев РПЖ и 12 523 случая смерти. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 69,6 лет, однако отмечается тенденция к уменьшению этого показателя и прирост заболеваемости РПЖ на 117% [1]. По данным ВОЗ, в 2012 г. в мире выявлено 1 094 916 случаев РПЖ и зарегистрировано 307 481 случаев смерти [2].

Несмотря на то что большинство случаев РПЖ диагностируется на локализованных и местнораспространенных стадиях, некоторые пациенты все же имеют диссеминированный характер опухоли на момент постановки диагноза, или наблюдается прогрессирование заболевания после первичного лечения опухоли. На момент постановки диагноза 85% больных имеют локализованную опухоль, однако у 40% больных в дальнейшем наблюдается генерализация опухолевого процесса [3]. Наиболее частой локализацией метастатического рака предстательной железы (мРПЖ) являются кости скелета, которые поражаются до 90% случаев при мРПЖ, далее — легкие (45,7%), печень (25,0%), плевра (21,0%), надпочечники (12,8%) и другие органы [4]. Поражение костей скелета может сопровождаться болями, развитием патологических переломов, компрессией спинного мозга и нарушениями функции костного мозга.

Интенсивное развитие фармакологии привело к разработке новых препаратов для лечения мРПЖ в дополнение к андрогенной депривации. Алгоритм лечения предполагает последовательное назначение разных групп препаратов для улучшения выживаемости, снижения осложнений заболевания и обеспечения оптимального качества жизни.

Дихлорид радия-223 представляет собой радиофармацевтический препарат, образующий связь с минералом костной ткани, действие которого обусловлено эмиссией α -частиц и избирательным воздействием на костную ткань.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

До сих пор не существует четких критериев определения кастрационно-рефрактерного РПЖ. Однако The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2) в 2007 г. предложил следующие:

- кастрационный уровень тестостерона в сыворотке (<50 нг/дл, или $<1,7$ нмоль/л);

- прогрессирование костных или висцеральных метастазов: появление или увеличение числа (на 2 и более) очагов при сцинтиграфии или увеличение мягкотканых метастазов по критериям RECIST.

Также можно рассматривать следующие критерии вдобавок к предыдущим:

- 3 последовательных повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) с интервалом не менее недели, приводящих к увеличению минимального значения ПСА на 50%, достигнутого в результате гормональной терапии, при уровне ПСА >2 нг/мл;
- отмена антиандрогенов как минимум за 4 нед (исключение эффекта отмены антиандрогена) [5].

Возможности терапии кастрационно-рефрактерного мРПЖ

Стандартные подходы для первичного лечения больных мРПЖ включают гормональную терапию аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аналоги РнРГ) или комбинацию аналогов РнРГ и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада).

После прогрессирования заболевания и перехода на вторую линию терапии мРПЖ рекомендуется продолжение терапии аналогами РнРГ (аЛГРГ — аналоги рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона), так как их отмена может привести к повышению уровня андрогенов в крови и последующему росту опухоли. По данным С. D. Taylor, продолжение андрогенной депривации приводит к небольшому увеличению выживаемости данной категории больных (с 2 до 6 мес) [6].

Помимо радионуклидной терапии хлоридом Ra-223, в настоящее время имеется несколько подходов для терапии КРПЖ, которые также показали свою эффективность в рандомизированных исследованиях III фазы:

- воздействие на андрогенную стимуляцию (абиратерона ацетат (15,8 мес против 11,2 мес, $p < 0,0001$ после предшествующей химиотерапии доцетакселом и 34,7 мес против 30,3 мес, $p = 0,0033$ без ранее проводимой химиотерапии); энзалутамид (32,4 мес против 30,2 мес, $p < 0,001$) [7–9];
- химиотерапия препаратами из группы таксанов (доцетаксел (18,9 мес против 16,4 мес, $p = 0,009$), кабацитаксел (15,1 мес против 12,7 мес, $p = 0,0001$) [10–12];
- иммунотерапия (Сипулеуцел-Т (25,8 мес против 21,7 ме, $p = 0,03$) [13];
- другие эндокринные подходы, которые применялись ранее и применяются в настоящее время в отдельных случаях.

В целом эти терапевтические подходы не сравни-

вали друг с другом в крупных рандомизированных исследованиях, и правильная последовательность выбора методов требует учета таких факторов, как степень распространенности опухолевого процесса, органы поражения; также немаловажными факторами являются способ и частота введения препарата, побочные эффекты, соматический статус пациента, стоимость препаратов, их страховое обеспечение и предпочтения пациентов.

Механизм образования костных метастазов

Первым этапом в процессе метастазирования является эпителиально-мезенхимальный переход, представляющий собой появление способности опухолевой клетки к подвижности и инвазии, который индуцируют генетические изменения и опухолевая среда, в частности, внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, а также Wnt/ β -катенин, Notch, Ras, интегрин-связанная киназа (ILK) и интегрин. После эпителиально-мезенхимального

перехода опухолевая клетка проходит многоступенчатый процесс, заключающийся в миграции из первичного очага в системный кровоток, циркуляции с последующим связыванием, имплантацией в костную ткань для дальнейшей пролиферации. Процесс метастазирования в костную ткань до конца не изучен, однако выявлены факторы адгезии, присутствующие на поверхностях эндотелиальных клеток костной ткани и метастатических клетках РПЖ. Основным триггерным фактором является интегрин Alpha-v beta-3 (Integrin $\alpha v \beta 3$), экспрессия которого усиливается фактором стромальных клеток-1 (SDF-1); активным участником данного процесса является также моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). После проникновения опухолевых клеток РПЖ в костную ткань происходит дальнейшая стимуляция факторами роста, присутствующими в неклеточной фракции костного мозга, что еще больше усиливает взаимодействие опухолевых клеток и костной ткани [14].

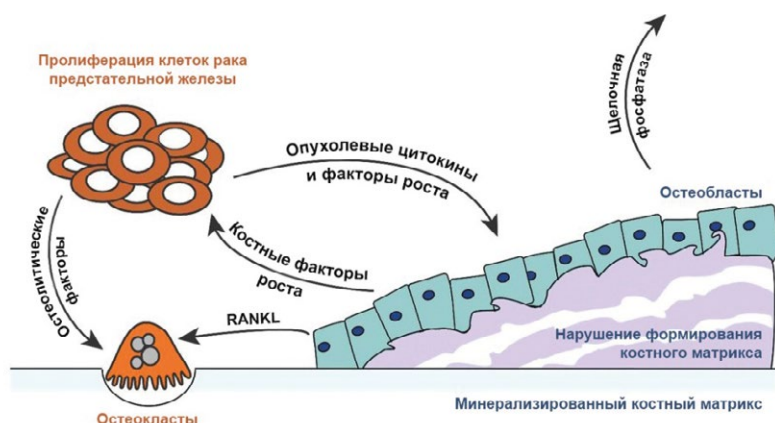


Рис. 1. Механизм взаимодействия костной ткани и клеток рака предстательной железы [18].

Fig. 1. The mechanism of interaction between bone tissue and prostate cancer cells [18].

Таблица 1. Радиоактивный распад ^{223}Ra с характеристиками ядерной реакции [19].
Table 1. Radioactive decay of ^{223}Ra with the characteristics of nuclear reactions [19].

Испускаемая энергия (MeV nt ⁻¹)						
Нуклид	Период полураспада	Вид распада	Альфа	Электрон	Фотон	Сумма
^{223}Ra	11,4 дней	Альфа	5,7702	0,0781	0,1413	5,9895
^{219}Rn	3,96 с	Альфа	6,8801	0,0068	0,0586	6,9456
^{215}Po	$1,781 \times 10^{-3}$ с	Альфа	7,5261	<E-04	0,0002	7,5263
^{211}Pb	36,1 мин	Бета	–	0,4543	0,0644	0,5187
^{211}Bi	2,14 мин	Альфа/Бета	6,6757	0,0100	0,0473	6,7330
^{207}Tl (0,997)	4,77 мин	Бета	–	0,4952	0,0024	0,4975
^{211}Po (0,003)	0,516 с	Альфа	7,5860	0,0002	0,0082	7,5944
^{207}Pb		Стабильная				

Морфологический анализ метастатических очагов выявил большую концентрацию остеобластов, что обычно не наблюдается при вторичном поражении костей из других первичных очагов, содержащих в основном остеокласты. Активность остеобластов приводит к повышению сывороточных уровней маркеров остеобластов, таких как щелочная фосфатаза и С-концевой пропептид проколлагена I типа (С-КПП-I) [15]. Другими факторами, способствующими прогрессированию заболевания, являются матриксная металлопротеиназа 9 (ММР9) и урокиназный активатор плазминогена (УАП), стимулирующие клетки РПЖ [16]. Продукция лиганд-рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) остеобластами приводит к уменьшению активности остеокластов, что способствует инвазии опухолевых клеток в костную ткань [17].

Такое сложное взаимодействие между опухолевыми клетками и костной тканью приводит к образованию порочного круга, приводящего к диссеминации опухолевого процесса (рис. 1).

Характеристики и механизм действия радия-223

²²³Ra — радиоактивный изотоп, который через цепочку из шести короткоживущих дочерних радионуклидов распадается до стабильного изотопа свинца (207Pb) с выделением альфа- (95,3%; диапазон энергии 5,0–7,5 МэВ), бета- (3,6%; среднее значение энергии 0,445 МэВ и 0,492 МэВ) и гамма-частиц (1,1%; диапазон энергии 0,01–1,27 МэВ) (табл. 1) [19].

Радий-223 производится путем элюирования актиния-227, образующегося, в свою очередь, при нейтронном облучении природного радия-226. Период полураспада составляет 11,4 дня, что дает достаточно широкие временные интервалы для транспортировки препарата. α-Частицы из первых трех нуклидов в цепочке распада испускаются почти мгновенно, что обеспечивает облучение вблизи места распада с минимальным повреждением соседних структур, учитывая малую глубину проникновения, в отличие от радионуклидов, испускающих бета-излучение (табл. 2, рис. 2) [20].

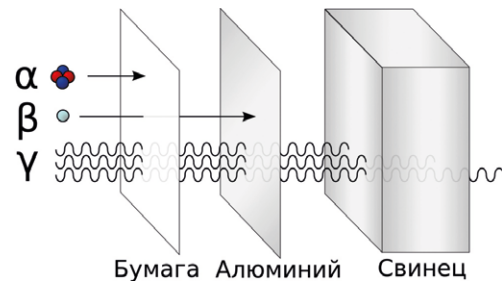


Рис. 2. Глубина проникновения различных видов ионизирующего излучения [21].

Fig. 2. The depth of penetration of different types of ionizing radiation [21].

После внутривенного введения радий-223 образует соединение с основной минеральной составляющей костей — гидроксипатитом, имитируя кальций, что обеспечивает таргетный эффект препарата на костные ткани, в частности на метастатические очаги. Действие препарата основано на разрыве двухцепочечной молекулы ДНК и обусловленном им цитотоксическом эффекте (рис. 3).

Результаты исследования радия-223

Учитывая хорошие показатели безопасности и эффективности радия-223 по данным I (доза 46–250 кБк/кг переносилась без выраженной гематологической токсичности) и II (отсутствие выраженных побочных эффектов и положительная динамика в терапии боли при симптоматических метастазах) фаз клинических исследований, в 2008 г. инициирована III фаза клинических испытаний [20, 22–25].

В рандомизированном международном исследовании III фазы ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer) сравнивались эффективность и безопасность радия-223 против плацебо у больных с мКРРПЖ.

В исследование включен 921 пациент с мКРРПЖ, вторичным поражением костей скелета (более 2 очагов), наличием химиотерапии (ХТ) доцетакселом в анамнезе (единственным доступным агентом во время исследования, который показал увеличение общей выживаемости у больных с мКРРПЖ),

Таблица 2. Сравнительная таблица радия-223 и других бета-излучателей
Table 2. Comparative table of Radium-223 and other beta emitters

Радионуклид	Время полураспада, дни	Выделяемое излучение	Выделяемая энергия, МэВ	Глубина проникновения, мм
Радий-223	11,4	Альфа	28,2	<0,1
Стронций-89	50,5	Бета	0,58	5,5
Самарий-153	1,9	Бета, гамма	0,22	2,5

наличием противопоказаний к ХТ или в случае отказа от нее. Пациенты рандомизированы на 2 группы в соотношении 2: 1. Из 921 больного 526 (57%) ранее получали лечение доцетакселом (352 в группе радия-223 и 174 в группе плацебо), тогда как 395 (43%, 262 в группе радия-223 и 133 в группе плацебо) не получали его.

Анализ результатов показал достоверное улучшение выживаемости у больных, получающих радий-223, по сравнению с группой плацебо, на 3,6 мес (14,9 мес против 11,3 мес, HR = 0,7 [95% ДИ 0,58–0,83], $p < 0,001$) (рис. 4). Кроме этого, отмечено увеличение медианы времени до первого костного осложнения (15,6 мес против 9,8 мес, HR =

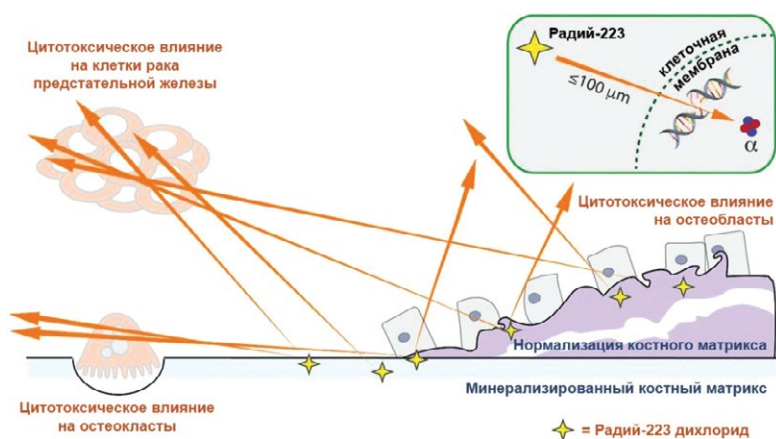


Рис. 3. Механизм цитотоксического эффекта на костные метастазы ^{223}Ra [18].

Fig. 3. The mechanism of cytotoxic effect on bone metastases ^{223}Ra [18].

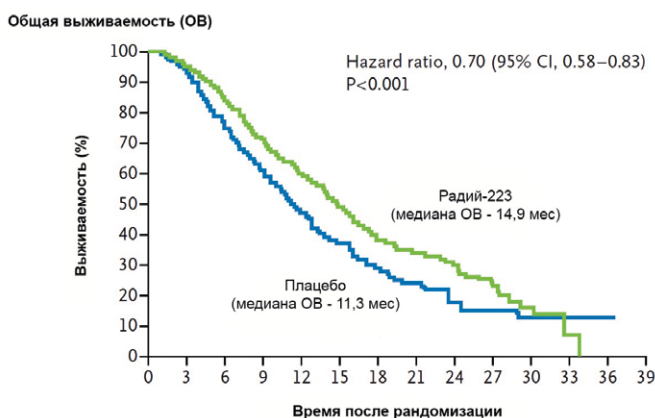


Рис. 4. Кривые общей выживаемости больных в группе радия-223 и в группе плацебо по методу Каплана–Майера [26].

Fig. 4. Curves of overall survival of patients in the group of Radium-223 and placebo according to the method of Kaplan-Meier [26].

Таблица 3. Основные вторичные конечные точки в исследовании ALSYMPCA [26].
Table 3. Main secondary endpoints in the ALSYMPCA study [26].

Вторичные конечные точки	Радий-223 (n = 614)	Плацебо (n = 307)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение 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

0,66 [95% ДИ 0,52–0,83], $p < 0,001$), также остальные конечные вторичные точки доказали несомненное преимущество ^{223}Ra у данных больных (табл. 3).

Препарат доказал свою безопасность в виде меньшего количества побочных эффектов в группе радия-223, по сравнению с группой плацебо (558 из 600 пациентов (93%) против 290 из 301 пациента (96%)), побочных эффектов 3-й или 4-й степени (339 пациентов (56%) против 188 пациентов (62%)), прекращения лечения (99 пациентов (16%) против 62 пациентов (21%)).

По данным оценки качества жизни больных РПЖ с помощью модульного опросника FACT-P в исследуемой группе наблюдалось улучшение качества жизни в виде увеличения баллов ≥ 10 по шкале от 0 до 156 (25% против 16%, $p = 0,02$).

Основной недостаток данного исследования — то, что в него не включали пациентов, которые получали вторую линию гормональной терапии мКРРПЖ (абиратерона ацетат, энзалутамид), что подтолкнуло на организацию исследования IIIb фазы, в которую в период с 22 июля 2012 г. по 19 декабря 2013 г. включено 839 пациентов, из них 696 больных получили одно или несколько введений радия-223. При этом 418 (60%) ранее получили доцетаксел, 277 (40%) — абиратерона ацетат, 56 (8%) — энзалутамид; 59 (8%) — бисфосфонаты, в том числе 54 получавших золедроновую кислоту и 30 (4%) получавших деносумаб.

Все шесть запланированных инъекций были выполнены 403 (58%) из 696 пациентов, прекращение или задержка очередного введения отмечены у 72 (10%) больных; основной причиной которых были побочные эффекты разных степеней, наблюдаемые у 75% больных. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4-й степени были анемия у 12%, тромбоцитопения — у 3%, боли в костях — у 4%, боли в спине и компрессия спинного мозга — у 3%.

Медиана времени наблюдения составила 7,5 мес (IQR 5–11). Медиана общей выживаемости — 16 мес (95% ДИ 13 — недоступен). Анализ общей выживаемости показал, что данный показатель больше в группе больных, получавших радий-223 совместно с абиратероном, энзалутамидом или двумя препаратами, чем в группе монотерапии радием-223, особенно у больных, ранее не получавших вторую линию гормональной терапии.

Средние общие показатели выживаемости от начала ХТ составили 16,0 и 15,8 мес после радия-223 и плацебо соответственно.

В исследовании [27] 206 пациентов (142 в группе радия-223, 64 в группе плацебо) после окончания исследования ALSYMPCA получили последующую ХТ — доцетаксел (70% — радий-223, 72% — плацебо) и митоксантрон (16% — радий-223, 20% — плацебо). Продолжительность ХТ была сходной между группами. У пациентов с радием-223 и плацебо, получивших ХТ, медиана гематологических значений (уровень гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов) оставалась стабильной в течение 18 мес после начала ХТ, независимо от предшествующего лечения доцетакселом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, радий-223 в настоящее время представляет собой единственный источник альфа-излучения с доказанной выгодой в общей выживаемости (14,9 против 11,3 мес) у больных мКРРПЖ с поражением костей скелета и является перспективным препаратом для лечения данной когорты пациентов.

Тропность препарата к костной ткани, узкая точка приложения и ее природа позволяют обеспечивать высокую эффективность терапии благодаря малому диапазону альфа-частиц (< 100 мкм) и высокой выделяемой энергии (28,2 МэВ), что сводит к минимуму миелосупрессию и имеет ограниченный эффект на окружающие ткани.

В отличие от препаратов второй линии гормональной терапии мКРРПЖ и цитостатических лекарственных средств из группы таксанов, радий-223 обладает преимуществом у больных с выраженными сопутствующими заболеваниями в связи с относительно малой токсичностью.

В настоящее время проводятся дальнейшие исследования радия-223 для определения четких показаний и более действенных комбинаций, но уже с уверенностью можно сказать, что ^{223}Ra является препаратом выбора у больных с симптоматическими костными метастазами мКРРПЖ и отсутствием вторичных висцеральных очагов.

Также ^{223}Ra потенциально является весьма интересным в плане лечения опухолей других локализаций с поражением костей скелета.

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с. Доступ-

но по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources,

- methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136 (5): E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Gupta N, Devgan A, Bansal I, Olsavsky TD, Li S, Abdelbaki A, Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017 Oct;30 (4):424–426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595381/>
 4. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000 May;31 (5):578–83.
 5. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26 (7):1148–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487
 6. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Nov;11 (11):2167–72. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167
 7. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371 (18):1755–6. DOI: 10.1056/NEJMc1410239.
 8. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13 (10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12)70379-0
 9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, 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 Feb;16 (2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045 (14)71205-7
 10. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26 (2):242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008
 11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376 (9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)61389-X
 12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351 (15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
 13. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363 (5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
 14. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*. 2010 Mar 15;116 (6):1406–18. DOI: 10.1002/cncr.24896
 15. Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer*. 2005 Jan;5 (1):21–8. DOI: 10.1038/nrc1528
 16. Festuccia C, Giunciuglio D, Guerra F, Villanova I, Angelucci A, Manduca P, et al. Osteoblasts modulate secretion of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human prostate cancer cells promoting migration and matrigel invasion. *Oncol Res*. 1999;11 (1):17–31.
 17. Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, Zhang J, Keller ET, Dougall WC. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. *Prostate*. 2008 Jan 1;68 (1):92–104. DOI: 10.1002/pros.20678
 18. Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, Konkol YM, Morko JP, Peng Z, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23 (15):4335–4346. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2955
 19. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, O'Donoghue J, Ghani R, Awadallah R, et al. Radiation safety considerations for the use of ²²³RaCl₂ DE in men with castration-resistant prostate cancer. *Health Phys*. 2014 Apr;106 (4):494–504. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a82b37.
 20. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the -Emitter ²²³Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12 (20 Pt 2):6250s-6257s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841
 21. File: Alfa beta gamma radiation penetration-RUS.svg — Wikimedia Commons [Internet]. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alfa_beta_gamma_radiation_penetration-RUS.svg (accessed 18.09.2017).
 22. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First Clinical Experience with -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Clin Cancer Res*. 2005 Jun 15;11 (12):4451–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244
 23. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8 (7):587–94. DOI: 10.1016/S1470-2045 (07)70147-X
 24. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48 (5):678–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.023
 25. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan-Tear CG, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur*

Urol. 2013 Feb;63 (2):189–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.008
 26. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369 (3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre, 2018, 250 p. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf (In Russian).
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136 (5): E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Gupta N, Devgan A, Bansal I, Olsavsky TD, Li S, Abdelbaki A, Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017 Oct;30 (4):424–426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595381/>
4. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000 May;31 (5):578–83.
5. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26 (7):1148–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487
6. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Nov;11 (11):2167–72. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167
7. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371 (18):1755–6. DOI: 10.1056/NEJMc1410239.
8. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13 (10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12)70379-0
9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, 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 Feb;16 (2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045 (14)71205-7
10. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus predni-

27. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Pentreaciu O, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*. 2016 Jul;76 (10):905–16. DOI: 10.1002/pros.23180

son for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26 (2):242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008

11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376 (9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)61389-X
12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351 (15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
13. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363 (5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
14. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*. 2010 Mar 15;116 (6):1406–18. DOI: 10.1002/cncr.24896
15. Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer*. 2005 Jan;5 (1):21–8. DOI: 10.1038/nrc1528
16. Festuccia C, Giunciuglio D, Guerra F, Villanova I, Angelucci A, Manduca P, et al. Osteoblasts modulate secretion of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human prostate cancer cells promoting migration and matrigel invasion. *Oncol Res*. 1999;11 (1):17–31.
17. Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, Zhang J, Keller ET, Dougall WC. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. *Prostate*. 2008 Jan 1;68 (1):92–104. DOI: 10.1002/pros.20678
18. Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, Konkol YM, Morko JP, Peng Z, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23 (15):4335–4346. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2955
19. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, O’Donoghue J, Ghani R, Awadallah R, et al. Radiation safety considerations for the use of ²²³RaCl₂ DE in men with castration-resistant prostate cancer. *Health Phys*. 2014 Apr;106 (4):494–504. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a82b37.
20. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the

-Emitter 223Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12 (20 Pt 2):6250s-6257s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841

21. File: Alfa beta gamma radiation penetration-RUS.svg — Wikimedia Commons [Internet]. URL: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Alfa_beta_gamma_radiation_penetration-RUS.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alfa_beta_gamma_radiation_penetration-RUS.svg) (accessed 18.09.2017).

22. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First Clinical Experience with -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Clin Cancer Res.* 2005 Jun 15;11 (12):4451-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244

23. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8 (7):587-94. DOI: 10.1016/S1470-2045 (07)70147-X

24. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II

study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Mar;48 (5):678-86. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.023

25. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan-Tear CG, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2013 Feb;63 (2):189-97. DOI: 10.1016/j.euro.2012.09.008

26. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369 (3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

27. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Pentreiciu O, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate.* 2016 Jul;76 (10):905-16. DOI: 10.1002/pros.23180

Информация об авторах:

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Мурадян Аветик Гагикович, клинический аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», врач-онколог поликлиники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: mdmuradyan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Толкачев Александр Олегович, младший научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: alex06@mail.ru

Попов Сергей Витальевич, к.м.н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: servit77@yandex.ru

Information about authors:

Andrey A. Kostin, MD., Professor, Head of Department of Urology, Oncology and Radiology of FAS, Medical institute, Peoples Friendship University of Russia; First Deputy General Director National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Avetik G. Muradyan, clinical post-graduate student of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology, Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia, врач-онколог поликлиники P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation . E-mail: mdmuradyan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Aleksandr O. Tolkachev, junior researcher, Department of Oncurology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: alex06@mail.ru

Sergey V. Popov, PhD, urologist, head of department for analysis of activities and prospective development programs, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: servit77@yandex.ru