

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

Радионуклидная терапия ^{223}Ra -хлоридом

Работу выполнила:

Клинический ординатор

Атаманова Евгения Алексеевна

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение;
 2. Цели терапии радия хлоридом [^{223}Ra];
 3. Список показаний к лечению радия хлоридом [^{223}Ra];
 4. Противопоказания к применению;
 5. Отбор пациентов для терапии радия хлоридом [^{223}Ra];
 6. Радиационно-гигиеническое обеспечение;
 7. Особенности препарата радия хлорид [^{223}Ra];
 8. Подготовка пациента;
 9. Методика проведения терапии радия хлоридом [^{223}Ra];
 10. Нежелательные реакции при введении радия хлорида [^{223}Ra];
 11. Прекращение терапии радия хлоридом [^{223}Ra];
 12. Результаты терапии;
- Заключение;
- Список литературы.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на прогресс в области лечения рака предстательной железы (РПЖ) и относительно благоприятное течение в первую очередь локализованных стадий низкого риска прогрессирования, статистика свидетельствует об увеличении популяции больных метастатическим РПЖ в силу распространенности заболевания, имеющей тенденцию к накоплению из-за достаточно длительной продолжительности жизни пациентов. Помимо этого, несмотря на успехи скрининга РПЖ, большинство пациентов выявляют уже с распространенной стадией заболевания. При условии постоянного роста заболеваемости и тропности к скелетному метастазированию это формирует внушительную группу пациентов с РПЖ и костными метастазами. Известно, что у большинства больных распространенным РПЖ, несмотря на хороший инициальный ответ на андрогендепривационную терапию, отмечается прогрессирование заболевания с развитием кастрационно-рефрактерной формы [1]. Появление костных метастазов, а также увеличение их числа коррелируют с потерей чувствительности опухоли к андрогенам. Более чем у 90 % пациентов с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) выявляются костные метастазы [2]. Они имеют ярко выраженную клиническую картину, характеризующуюся в первую очередь болевым синдромом. Вторым по частоте встречаемости является развитие патологических переломов прежде всего за счет компрессионных переломов осевого скелета, сопровождающихся компрессией спинного мозга и приводящих к стойкой инвалидизации пациентов. Костные метастазы нарушают тонкий гомеостатический баланс в костной ткани, определяющий процессы формирования и резорбции кости, опосредованный функционированием клеток окружения – остеобластов и остеокластов. При этом происходит нарушение нормальной костной структуры, которое проявляется возникновением болевого синдрома, обуславливающего низкое качество жизни больного [3–5].

2. Цели терапии радия хлоридом [^{223}Ra]

Радия хлорид $[^{223}\text{Ra}]$ является химическим аналогом ионов кальция и конкурентно связывается с гидроксиапатитами кости. Это свойство дает возможность использования радия хлорида $[^{223}\text{Ra}]$ в качестве остестропного радиофармацевтического препарата (РФП) при наличии патологических процессов в костной ткани, сопряженных с повышенной минерализацией кости [1]. При раке предстательной железы (РПЖ) кости являются основной локализацией отдаленных метастазов. Эти метастазы, как правило, могут локализоваться во всех отделах скелета, также они обычно имеют выраженный остеобластический компонент. Эти особенности дали основание предполагать наличие высокой терапевтической эффективности радия хлорида $[^{223}\text{Ra}]$ у пациентов с множественными метастазами в кости [2]. Эффективность радия хлорида $[^{223}\text{Ra}]$ в лечении больных кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ) с костными метастазами подтверждена результатами рандомизированных плацебоконтролируемых многоцентровых клинических исследований. В России радия хлорид $[^{223}\text{Ra}]$ применяется с 2013 г., наша страна принимала участие в 3 международных клинических исследованиях, что стало основанием для регистрации препарата для рутинного применения. Ранее применявшиеся радиофармацевтические препараты для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости были позиционированы как средства для подавления болевого синдрома, снижения потребления анальгетиков и улучшения качества жизни. Они использовались, как правило, в виде однократных введений при прогрессирующем болевом синдроме. Радия хлорид $[^{223}\text{Ra}]$ зарегистрирован для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с множественными метастазами в кости без висцеральных метастазов. В ходе исследования ALSYMPCA было показано достоверное увеличение показателей общей выживаемости в группе больных, получающих препарат радия хлорид $[^{223}\text{Ra}]$, по сравнению с группой плацебо, что стало основанием для регистрации препарата, а также для внесения этого метода лечения в

клинические рекомендации профессиональных ассоциаций в различных странах мира. Оценка качества жизни, влияния радия хлорида $[^{223}\text{Ra}]$ на выраженность болевого синдрома, динамику опухолевых и биохимических маркеров и время до первого ассоциированного со скелетом осложнения были вторичными конечными точками в исследовании ALSYMPCA. Таким образом, основной целью терапии радия хлоридом $[^{223}\text{Ra}]$ является продление жизни пациентов, лечение может назначаться как при наличии болевого синдрома, так и при его отсутствии. Эти данные послужили основанием для широкого применения радия хлорида $[^{223}\text{Ra}]$ в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости.

3. Список показаний к лечению радия хлоридом $[^{223}\text{Ra}]$

Показания к применению:

- Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы с метаболически активными костными метастазами, подтвержденными данными остеосцинтиграфии;
- Прогрессирование на терапии 1 линии ингибиторами андрогенного сигнала (абиратерона ацетат, энзалутамид)
- Общее состояние по шкале ECOG 0-2
- Допустимо наличие подтвержденных метастатически изменённых лимфатических узлов до 3 см;
- Ожидаемая продолжительность жизни более 6 мес [6].

4. Противопоказания к применению

Радия хлорид $[^{223}\text{Ra}]$ противопоказан к применению при гиперчувствительности к действующему веществу или к любому компоненту препарата, а также для использования в возрасте до 18 лет (безопасность применения радия хлорида $[^{223}\text{Ra}]$ у детей не изучалась) [4]. По сравнению с

другими остеотропными лекарственными РФП радия хлорид [^{223}Ra] обладает минимальным влиянием на кроветворение, тем не менее неудовлетворительная функция костного мозга является противопоказанием к терапии этим препаратом. Перед началом лечения и перед каждым из 6 циклов необходимо выполнять общий анализ крови [4]. Перед 1-м введением радия хлорида [^{223}Ra] гематологические показатели должны быть следующими:

- абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5$ тыс/мкл;
- количество тромбоцитов ≥ 100 тыс/мкл; • уровень гемоглобина ≥ 100 г/л.

Перед 2-м и последующими введениями радия хлорида [^{223}Ra] гематологические показатели должны быть следующими:

- абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,0$ тыс/мкл;
- количество тромбоцитов ≥ 50 тыс/мкл.

Безопасность препарата в группе пациентов с нарушением функции печени не изучалась, тем не менее в клинических исследованиях повышение уровня трансаминаз в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы являлось критерием исключения. Таким образом, применение препарата в этой группе пациентов не рекомендуется. Радия хлорид [^{223}Ra] противопоказан при тяжелых заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, так как препарат выводится через кишечник и теоретически может вызвать обострение данных заболеваний [4]. К общим противопоказаниям также относятся:

- тяжелое общее состояние пациента (статус по шкале Карновского 50 % и ниже);
- прогноз продолжительности жизни < 6 мес;
- патологический перелом позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга;
- наличие внекостных метастазов, метастазов в висцеральные органы и головной мозг, крупных метастазов в лимфатические узлы размером ≥ 5 см в максимальном измерении;
- любые острые состояния или обострения хронических заболеваний, требующие срочного медицинского вмешательства [4].

5. Отбор пациентов для терапии радия хлоридом [^{223}Ra]

Радия хлорид [^{223}Ra] показан для терапии пациентов с мКРПЖ с множественными метастазами в кости без висцеральных метастазов. Таким образом, перед лечением необходимо убедиться в том, что имеет место кастрационно-резистентная форма заболевания: рост уровня ПСА (необходимо проведение 3 анализов, демонстрирующих рост уровня ПСА, при кастрационном уровне тестостерона, уровень ПСА перед началом терапии ≥ 5 нг/мл) или появление новых очагов в костях на фоне адекватной андроген-депривационной терапии (при любых значениях уровня ПСА) [5]. Наличие множественных (более 2) очагов в костях может быть подтверждено рентгенологически (КТ) или по данным МРТ. Данные остеосцинтиграфии имеют принципиальное значение при назначении радия хлорида [^{223}Ra], так как именно это исследование позволяет наиболее точно предсказать распределение препарата в теле пациента. В случае, когда по данным остеосцинтиграфии наличие множественных метастазов в кости КРПЖ не подлежит сомнению, дополнительное назначение КТ или МРТ не требуется [5]. Также пациент должен быть обследован на предмет наличия внекостных метастазов. Минимальный набор диагностических процедур включает рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Другими вариантами обследования могут быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), с ^{18}F -холином, ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) или с ^{68}Ga -ПСМА, МРТ, КТ. Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, биохимическое исследование крови (уровни креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ, сывороточного железа, кальция, ЩФ и другие показатели при необходимости), исследование крови на гормоны ПСА, тестостерон [5].

6. Радиационно-гигиеническое обеспечение

Методы радионуклидной терапии при метастазах в кости любыми из ныне используемых остеотропных РФП, в том числе радия хлоридом [^{223}Ra], могут применяться в клиниках, имеющих лицензированные радиоизотопные лаборатории. Работа с терапевтическими РФП должна проводиться в соответствии с Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010), Нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009, Санитарными правилами и нормативами СанПиН 2.6.1.2523-09. На основании этих же документов предусмотрено обеспечение радиационной безопасности отдельных лиц из населения, которые эпизодически или постоянно контактируют с пациентом с введенным в его организм РФП. Все помещения для работы с РФП должны быть оборудованы необходимыми средствами радиационной защиты персонала и пациентов, дозиметрическим и радиометрическим оборудованием и дезактивационными материалами [6].

7. Особенности препарата радия хлорид [^{223}Ra]

Раствор радия хлорида [^{223}Ra] представляет собой раствор радия в ионной форме активностью 1100 кБк/мл, что соответствует 0,58 нг радия-223 на референсную дату. Период полураспада радия-223 составляет 11,4 сут, удельная активность – 1,9 МБк/нг. Радий-223 распадается до стабильного свинца в 6 этапов короткоживущих радионуклидов, одним из которых является радон-219 с периодом полураспада 4 сут. Распад радия-223 до стабильного свинца сопровождается испусканием альфа- и бета-частиц, гамма-излучением (95,3 % альфа-частицы с энергией 5,0–7,5 МэВ; 3,6 % бета-частицы с энергией 0,45–0,49 МэВ; 1,1 % гаммаизлучения с энергией 0,01–1,27 МэВ). Являясь конкурентом кальция, в организме пациента радий образует комплексные соединения с гидроксиапатитами костной ткани. Терапевтическое действие обусловлено воздействием альфа-частиц, которые оказывают цитотоксический эффект на

клетки опухоли и микроокружения (остеокласты, остеобласты). Особенностью альфа-эмиссии являются высокая энергия альфа-частиц (80 кэВ/мкм) с одной стороны и малый пробег частиц (<100 мкм, т. е. <10 диаметров клетки). Этими свойствами обусловлены высокая безопасность лечения и минимальное повреждение здоровых тканей.

8. Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется, терапия радия хлоридом [^{223}Ra] хорошо переносится, имеет минимум побочных эффектов. Основная часть препарата выводится через кишечник, по этой причине в день введения не рекомендуется употреблять в пищу продукты, обладающие раздражающим действием, острые или экзотические блюда. Если у пациента имеется склонность к задержке стула, в целях уменьшения лучевой нагрузки на кишечник можно обсуждать применение слабительного. Около 5 % препарата выводится почками, для уменьшения нагрузки на мочевыделительную систему можно рекомендовать употребление повышенного количества жидкости непосредственно перед введением. Клинические исследования по сочетанию радия хлорида [^{223}Ra] с другими препаратами не проводились. Однако существует вероятность его взаимодействия с кальцием и фосфатами, поэтому следует рекомендовать прекратить прием препаратов, содержащих кальций или витамин D, за несколько дней до введения радия хлорида [^{223}Ra]. Отмена других препаратов не требуется [4]. Перед началом терапии радия хлоридом [^{223}Ra] необходимо разъяснить пациенту суть предстоящего лечения, обговорить возможные риски и побочные эффекты, проинформировать об альтернативных возможностях лечения данного заболевания. Также следует провести инструктаж по технике безопасности после введения РФП. Поскольку радия хлорид [^{223}Ra] является альфа-эмиттером, гамма-излучение минимально, этот РФП является относительно безопасным для окружающих, в том числе близких родственников и лиц, осуществляющих уход за пациентом с введенным радия хлоридом [^{223}Ra]. Рекомендовано тщательно

следить за гигиеной, выполнять мочеиспускание в положении сидя, использовать резиновые перчатки

9. Методика проведения терапии радия хлоридом [223Ra]

Полный курс лечения радия хлоридом [223Ra] рассчитан на 6 мес и состоит из 6 введений препарата с интервалом в 28 сут. Лечение может быть выполнено как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Перед началом терапии пациент должен быть обследован, перед каждым последующим введением необходим контроль показателей крови. При выявлении противопоказаний или какой-либо другой причины, препятствующей проведению очередного введения радия хлорида [223Ra], допустимым является увеличение интервала между введениями до 8 нед. Препарат вводится внутривенно медленно из расчета 55 кБк/кг через периферический или центральный венозный катетер. При наличии достаточной квалификации и опыта работы с РФП допустимо введение радия хлорида [223Ra] непосредственно в периферическую вену иглой. Процедура введения состоит из следующих этапов:

- измерение массы тела пациента, расчет вводимой активности по формуле: $\text{масса тела пациента (кг)} \times 55 \text{ (кБк/кг)} = \text{активность (кБк)}$;
- расчет необходимого объема препарата по формуле: $(\text{масса тела пациента (кг)} \times 55 \text{ (кБк/кг)}) / (1100 \text{ кБк/мл} \times \text{коэффициент радиоактивного распада}) = \text{объем препарата (мл)}$.

Коэффициент распада зависит от того, сколько дней прошло от референсной даты и часового пояса, он указан в таблице значений коэффициента радиоактивного распада радия-223 в инструкции по применению препарата;

- установка периферического катетера пациенту (желательно);
- включение и подготовка дозкалибратора, предварительно откалиброванного для работ с радия хлоридом [223Ra];

- расчет активности во флаконе на дату введения по формуле: $6600 \text{ кБк} \times \text{фактор распада} = \text{активность во флаконе на день введения (кБк)}$; измерение активности в невскрытом флаконе (фактическая активность должна соответствовать расчетной);

- набор необходимого (расчетного) объема препарата в шприц, при этом флаконы не развальцовывают, крышку обрабатывают дезинфицирующим раствором и прокалывают иглой;

- измерение активности в шприце (измеренная активность должна соответствовать расчетной);

- введение препарата внутривенно медленно (около 1 мин);

- если препарат вводился через катетер, катетер необходимо промыть небольшим количеством физиологического раствора;

- утилизация радиоактивных и биологических отходов. После введения радия хлорида $[^{223}\text{Ra}]$ пациенту выдается медицинское заключение о проведенном лечении, а также справка о введении радиоактивного препарата, после чего пациент может покинуть клинику, дополнительного дозиметрического контроля не требуется [4].

10. Нежелательные реакции при введении радия хлорида $[^{223}\text{Ra}]$.

Наиболее частыми нежелательными реакциями от терапии радия хлоридом $[^{223}\text{Ra}]$ являются расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, диарея), усиление болевого синдрома в костях, реакции в месте введения препарата, гематологические нежелательные явления (тромбоцитопения, нейтропения, анемия) [4]. Пациенты, получающие терапию радия хлоридом $[^{223}\text{Ra}]$, должны быть предупреждены о возможных нежелательных реакциях. В случае возникновения каких-либо новых симптомов или ухудшения состояния необходимо сообщить об этом лечащему врачу. Препаратом выбора для коррекции диареи является лоперамид, при усилении болевого синдрома может потребоваться дополнительное обезболивание, при

появлении покраснения в месте введения можно использовать мази и кремы с пантенолом и/или глюкокортикоидами. Наиболее клинически значимыми считаются гематологические нежелательные явления. Как правило, наблюдается обратимое снижение количества тромбоцитов легкой степени. В клинических исследованиях тромбоцитопения III и IV степеней была зафиксирована у 6,3 % пациентов, получавших радия хлорид [223Ra], нейтропения III и IV степеней – у 2,2 %. Риск возникновения тромбоцитопении, анемии и нейтропении зависит от степени поражения костной системы, предшествующей терапии. К факторам, увеличивающим риски этих нежелательных явлений, относят диффузное поражение костей («суперскан»), химиотерапию в анамнезе (особенно в случаях, когда на фоне проведения химиотерапии были зафиксированы гематологические нежелательные явления), нарушение функции печени любой природы, сопровождающееся высоким уровнем трансаминаз. Нередко у больных КРРПЖ с длительным анамнезом заболевания наблюдается анемия, степень тяжести которой ухудшается с течением заболевания, однако связи введения радия.

11. Прекращение терапии радия хлоридом [223Ra]

По данным клинических исследований, пациенты, получившие все 6 введений радия хлорида [223Ra], имеют преимущество в показателях выживаемости перед теми, кто получил только 4 и менее инъекции препарата. Таким образом, для достижения максимального эффекта от лечения желательно получение всего курса терапии. Поводом для отмены терапии могут быть проявления неприемлемой гематологической токсичности: количество тромбоцитов <50 тыс/мкл, нейтрофилов <1,0 тыс/мкл через 8 нед после предыдущего введения препарата. При выявлении прогрессирования в виде метастазов в висцеральные органы, головной мозг или клинически значимого (симптомного) прогрессирования в лимфатических узлах или первичной опухоли терапию радия хлоридом [223Ra] прекращают ввиду того, что

метастазы в кости перестают быть фактором, определяющим продолжительность и качество жизни пациента.

12. Результаты терапии

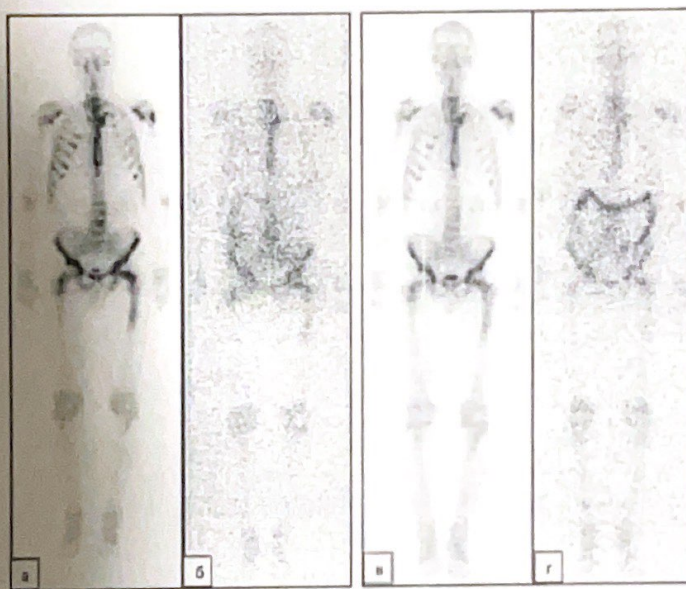


Рисунок 1— Пациент с диагнозом рак предстательной железы, кастрационно-резистентная форма, метастатическое поражение костей. Назначена радионуклидная терапия ^{223}Ra -хлоридом. На остеосцинтиграмме (а), выполненной накануне терапии, определяются множественные очаги в костях с высокой остеометаболической активностью. При контрольной сцинтиграфии (в) после 4 курса радионуклидной терапии отмечается выраженная положительная динамика в виде снижения уровня накопления остеотропного диагностического РФП в ранее определяемых патологических очагах. На сцинтиграммах (б) и (г) демонстрируется биораспределение РФП ^{223}Ra -хлорид на 4-й день после проведения 1 и 4 курсов соответственно.

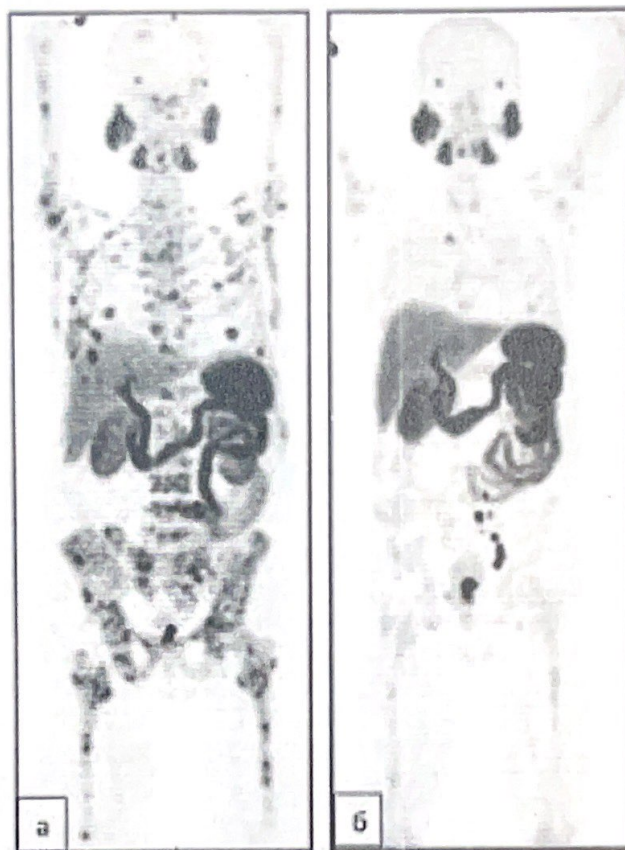


Рисунок 2 – Пациент с диагнозом рак предстательной железы, кастрационно-резистентная форма, метастатическое поражение костей. Назначена радионуклидная терапия ^{223}Ra -хлоридом. Перед началом и по окончании 6-го курса терапии была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА. В проекциях максимальной интенсивности (МIP) отмечается очаговая гипераккумуляция РФП в костных структурах (а) с выраженной тенденцией к снижению по завершению терапии ^{223}Ra -хлоридом (б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радиотерапия радиоизотопом радий-223 [Ra-223] в нашей стране активно применяется последние годы. За сравнительно небольшой срок этот метод лечения зарекомендовал себя, как высокоэффективный и максимально безопасный метод радиотерапии костных метастазов кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

До недавнего времени лечение таких пациентов проводилось препаратами, эффективность которых ограничивалась лишь отсрочкой развития костных осложнений (переломов) и не сопровождалась стойким и значительным улучшением клинической картины.

На сегодняшний день радиотерапия радиоизотопом радий-223 [Ra-223] являет собой самое «сильное звено» в последовательном алгоритме лечения костных метастазов кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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;
2. Bubendorf L., Schopfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578–83;
3. DePuy V., Anstrom K.J., Castel L.D. et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007;15(7):869–76;
4. Xofigo (radium-223 dichloride). Full Prescribing Information, Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ, USA, 2013;
5. Keizman D., Fosboel M.O., Reichegger H. et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases: analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):289–93;
6. Белозерова М.С., Кочетова Т.Ю., Крылов В.В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости. *Злокачественные опухоли* 2016(4, спецвыпуск 2):506–512.