

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХЛОРИДОМ РАДИЯ-223 ПО ДАННЫМ ОСТЕОСЦИНТИГРАФИИ

Николаева Е.А.¹✉, Крылов А.С.¹, Рыжков А.Д.^{1,2}, Прохоров С.Н.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

✉ Николаева Екатерина Андреевна, nikoka1901@gmail.com, +79163627456

РЕФЕРАТ

Оценка эффективности терапии костных метастазов является актуальной проблемой у больных раком предстательной железы, в основном из-за наличия связи между метастазами в костях, выживаемостью и качеством жизни, что обуславливает необходимость правильной интерпретации результатов ответа на лечение. Использование дополнительных методов визуализации в клинической практике наряду с оценкой ПСА преследует цель улучшить раннее прогнозирование исхода и контролировать реакцию на терапию у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Для эффективного клинического ведения пациентов, получающих Ra-223, необходимы маркеры радиологического ответа, позволяющие свести к минимуму вероятность прогрессирования заболевания на фоне проводимой терапии и стратифицировать пациентов для выбора последующих вариантов лечения.

Цель: Изучение автоматизированного индекса сканирования костей (aBSI) в качестве количественной оценки результатов скинтиграфии костей у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих системную радионуклидную терапию Ra-223.

Материал и методы: В исследование включено 30 пациентов, которым была проведена скинтиграфия костей до лечения Ra-223 и после завершения полного курса лечения, данные лабораторных исследований (ПСАобщ., ЛДГ, ЩФ), полученные перед каждым введением, и оценен клинический статус (индекс Карновского, ECOG) и болевой синдром (ВАШ). aBSI был рассчитан на исходном этапе и при завершении лечения.

Результаты: Средний уровень aBSI до начала терапии Ra-223 составлял $3,5 \pm 4,0$ (диапазон 0,0–14,7, медиана 1,9), умеренно коррелировал с ПСА ($r = 0,482$; $p = 0,007$) и высоко с ЩФ ($r = 0,710$; $p < 0,001$). После терапии aBSI — $3,7 \pm 4,8$ (диапазон 0,1–19,8, медиана 1,55) умеренно коррелировал с ЩФ после терапии ($r = 0,435$; $p = 0,018$). Снижение уровня aBSI было отмечено у 16/30 (53,3 %). Согласованное снижение значений ЛДГ и aBSI у 6/30 (20 %) пациентов, рост у 10/30 (30 %). Снижение и ЩФ, и aBSI у 14/30 (46,7 %) пациентов, рост у 7/30 (23,3 %), снижение и ПСА, и aBSI у 4/30 (13,3 %) пациентов, рост у 13/30 (43,3 %). Снижение всех параметров наблюдалось у 3/30 (10 %) пациентов, рост у 5/30 (16,7 %). Рост aBSI после завершения терапии был выявлен у 14/30 (46,7 %), из них у 11/14 (78,6 %) сопровождался ростом ПСА, у 4/14 (28,6 %) ростом ЛДГ, у 5/14 (35,7 %) ростом ЩФ. Также у пациентов, отметивших усиление костного болевого синдрома, aBSI вырос по завершении терапии, а при снижении и стабилизации — aBSI снизился ($p = 0,047$).

Заключение: Как исходный показатель aBSI, так и его изменение после завершения лечения Ra-223 может быть использован в качестве радиологического маркера ответа для оценки эффективности терапии Ra-223 у пациентов с мКРПРЖ.

Ключевые слова: костные метастазы, мКРПРЖ, радионуклидная терапия, хлорид радия-223, скинтиграфия скелета, aBSI

Для цитирования: Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Прохоров С.Н. Количественная оценка эффективности терапии хлоридом радия-223 по данным остеосцинтиграфии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(1):36-43.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-36-43>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА | NUCLEAR MEDICINE

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-36-43>

QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF RADIUM-223 CHLORIDE THERAPY BASED ON OSTEOSCINTIGRAPHY

Ekaterina A. Nikolaeva¹✉, Alexander S. Krylov¹, Alexey A. Ryzhkov^{1,2}, Sergey N. Prokhorov¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, p. 1, Barricadnaya str., Moscow, Russia 125993

✉ Ekaterina A. Nikolaeva, nikoka1901@gmail.com, +79163627456

ABSTRACT

Evaluation of the effectiveness of bone metastasis therapy is an important problem in patients with prostate cancer, mainly due to the relationship between bone metastases, survival and quality of life, which necessitates the correct interpretation of treatment response results. The use of additional imaging techniques in clinical practice, along with the assessment of PSA, aims to improve early prognosis of outcome and monitor response to therapy in patients with metastatic CRPC. For effective clinical management of patients receiving Ra-223, radiological response markers are needed to minimize the likelihood of disease progression during therapy and to stratify patients to select subsequent treatment options.

Objective: To study the automated bone scanning index (aBSI) as a quantitative radiological assessment of bone scintigraphy results in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who received systemic radionuclide therapy (RNT) Ra-223.

Material and methods: The study included 30 patients who underwent bone scintigraphy before treatment with Ra-223 and after completion of the full course of treatment, laboratory data (PSA, LDH, ALP) obtained before each administration, and the clinical

status (Karnovsky index, ECOG) and pain syndrome (VAS) were evaluated. aBSI was obtained at the initial stage and at the end of treatment.

Results: The average aBSI level before the start of Ra-223 therapy was 3.5 ± 4.0 (range 0.0–14.7, median 1.9), moderately correlated with PSA ($r = 0.482$; $p = 0.007$) and high with alkaline phosphatase ($r = 0.710$; $p < 0.001$). After therapy, aBSI — 3.7 ± 4.8 (range 0.1–19.8, median 1.55) was moderately correlated with alkaline phosphatase after therapy ($r = 0.435$; $p = 0.018$). A decrease in the aBSI level was noted in 16/30 (53.3 %). A consistent decrease in LDH and aBSI values in 6/30 (20 %) patients, an increase of 10/30 (30 %). Decrease in both ALP and aBSI in 14/30 (46.7 %) patients, increase in 7/30 (23.3 %), decrease in both PSA and aBSI in 4/30 (13.3 %) patients, increase in 13/30 (43.3 %). A decrease in all parameters was observed in 3/30 (10 %) patients, an increase of 5/30 (16.7 %). An increase in aBSI after completion of therapy was detected in 14/30 (46.7 %), of which 11/14 (78.6 %) were accompanied by an increase in PSA, 4/14 (28.6 %) by an increase in LDH, and 5/14 (35.7 %) by an increase in alkaline phosphatase. Also, in patients who noted an increase in bone pain syndrome, the aBSI increased at the end of therapy, and with a decrease and stabilization, the aBSI decreased ($p = 0.047$).

Conclusion: Both the initial aBSI index and its change after completion of Ra-223 treatment can be used as a radiological marker of response to assess the effectiveness of Ra-223 therapy in patients with mCRPC.

Key words: bone metastases, mCRPC, radionuclide therapy, radium-223 chloride, skeletal scintigraphy, aBSI

For citation: Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.A., Prokhorov S.N. Quantitative Assessment of the Effectiveness of Radium-223 Chloride Therapy Based on Osteoscintigraphy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(1):36-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-36-43>

Введение

Хлорид радия-223 (Ra-223), костнонаправленный радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП), содержащий альфа-излучатель, избирательно связывается с участками патологически интенсивного костного обмена, обусловленного костными метастазами [1]. Альфа-частицы с очень коротким радиусом действия (< 100 мкм), в первую очередь вызывают двухпочечные разрывы ДНК, что приводит к локализованному цитотоксическому эффекту с незначительным уровнем повреждения окружающих здоровых тканей.

Исследование ALSYMPCA показало как эффективность, так и безопасность Ra-223 для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) с симптомными метастазами в костях [2]. Результаты рандомизированного исследования ALSYMPCA 3-й фазы, в котором сравнивались пациенты с КРРПЖ и симптомными метастазами в костях, получавшие стандартное лечение плюс Ra-223, с теми, кто получал стандартное лечение плюс плацебо, показали, что в первой группе медиана общей выживаемости (ОВ) увеличилась на 3,6 мес [отношение рисков (HR) = 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,83, $p < 0,001$, медиана 14,9 против 11,3 мес]. Кроме того, результаты показали, что лечение Ra-223 хорошо переносилось и сопровождалось приемлемой частотой миелосупрессии 3-й или 4-й степени (Ra-223 по сравнению с плацебо): анемия — 13 % и 13 % соответственно, нейтропения — 2 % и 1 %, тромбоцитопения — 7 % и 2 %.

Для надлежащей оценки ответа на лечение Ra-223, а также для стратификации пациентов для последующей терапии, необходимо определение надежных радиологических маркеров ответа. В настоящее время для этого оцениваются косвенные параметры, отражающие активность костных метастазов, такие как уровни лактатдегидрогеназы

(ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и простатспецифического антигена (ПСА) [3]. Результаты остеосцинтиграфии пациентов с КРРПЖ с метастазами в костях напрямую отражают активность костного ремоделирования и являются основополагающими для отбора на терапию и её мониторинг у пациентов с мКРРПЖ, позволяя осуществить тераностический подход. Остеосцинтиграфия рекомендована Рабочей группой по раку предстательной железы (PCWG3) для оценки реакции костных метастазов на терапию [4]. Тем не менее, реакция на Ra-223, оцененная по результатам скинтиграфии костей, и её корреляция с факторами клинического исхода требует дальнейшего изучения.

Для количественной оценки степени активности опухолевого процесса в скелете и его распространенности в процентах от общей массы скелета, выявленной при скинтиграфии костей, был разработан автоматизированный индекс сканирования костей (aBSI) (%) [5]. Важная информация, которую он предоставляет, делает его потенциально полезным инструментом для оценки общего объема метастатического поражения костной системы у пациентов с мКРРПЖ. Эта автоматизированная методика использует глубокое машинное обучение и отличается высокой скоростью обработки, а также, как будет продемонстрировано ниже, обеспечивает точные и воспроизводимые результаты. В недавно опубликованном проспективном многоцентровом исследовании III фазы с участием 721 пациента с мКРРПЖ, проходивших лечение, была клинически подтверждена возможность использования aBSI как прогностического маркера [6]. Кроме того, несколько предыдущих исследований aBSI в качестве прогностического маркера у пациентов с мКРРПЖ, получавших лечение Ra-223, показали значительную связь исходных значений aBSI с общей выживаемостью (ОВ) [7–11]. С другой стороны, данных о надежных предикторах оценки ответа на проводи-

мое лечение Ra-223 все еще недостаточны. Два исследования продемонстрировали, что на основании изменения aBSI возможно прогнозировать ОБ [7, 8], в то время как два других исследования не выявили такой закономерности [9,10]; таким образом, роль aBSI остается дискутабельной.

Многоцентровое исследование с использованием индекса сканирования костей (J-RAP-BSI) было проведено в Японии с целью изучения эффективности aBSI в качестве маркера радиологического ответа на лечение Ra-223 костных метастазов у пациентов с КРРПЖ [11]. В результате этого исследования была разработана новая номограмма, включающая aBSI, для отбора пациентов с мКРРПЖ на терапию Ra-223 и прогноза ее эффективности.

Другое многоцентровое ретроспективное исследование было проведено для определения возможностей aBSI в оценке ответа на терапию Ra-223, а также для прогнозирования выживаемости этих пациентов [12]. Была оценена корреляционная связь aBSI с изменениями сывороточных маркеров (ЩФ и ПСА). Кроме того, была оценена связь этих изменений с ОБ. Мультипараметрический анализ показал, что изменения значений ПСА, aBSI и ЩФ являются значимыми прогностическими факторами, влияющими на ОБ. У пациентов с мКРРПЖ, получавших Ra-223, динамика изменения aBSI оказалась информативной при оценке эффективности терапии и прогнозирования выживаемости.

Цель исследования: определение возможностей количественной оценки по данным планарной остеосцинтиграфии эффективности терапии хлоридом радия-223 пациентов с костными метастазами при мКРРПЖ.

Для решения поставленной цели проводилось сравнение и корреляционный анализ количественного параметра накопления остеотропного РФЛП в костях скелета до и после терапии Ra-223 — aBSI; биохимических маркеров — ЩФ, ЛДГ, ПСАобщ; клинического статуса (шкала ECOG (Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group), индекс Карновского) и болевого синдрома (баллы, определяемые с помощью визуальной аналоговой шкалы — ВАШ).

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов, закончивших полный курс (6 инъекций) системной РНТ Ra-223 в период с сентября 2021 по декабрь 2024 гг. Каждому из них была проведена сцинтиграфия костей не более чем за месяц перед началом лечения Ra-223 и через месяц по его завершению. Пациенты получали в среднем 532 ± 56 МБк остеотропного РФЛП (^{99m}Tc -фосфотех, Диамед, РФ) внутривенно. Эффективная доза составляла 1,8–3,6 мЗв. Исследование проводилось на гибридной гамма-

камере Discovery 670 DR (GE Healthcare). Через 3 часа после инъекции РФЛП были получены планарные сцинтиграммы всего тела в передней и задней проекциях (движение стола 15 см/мин; матрица 1028×256). Количественный параметр aBSI определяли с помощью специально разработанного программного пакета EXINI aBSI, интегрированного в рабочую станцию Xeleris V (GE Healthcare). Антиандрогенная депривация и остеопротективная терапия (деносумаб или бисфосфонаты) оказывалась у всех 30 пациентов во время терапии Ra-223.

Для определения прогностической ценности aBSI была оценена связь с изменениями ЛДГ, ЩФ и ПСА. Для оценки нежелательных явлений использовались критерии CTCAE версии 5.0. Оценка токсичности проводилась после каждого введения Ra-223.

Статистический анализ проводился с использованием коммерческой программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилки. Различия в параметрах между группами пациентов сравнивали с помощью U-критерия Манна—Уитни. Направление и уровень корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Подробные характеристики пациентов представлены в табл. 1. На момент начала лечения Ra-223 средний возраст пациентов составлял 70 ± 7 лет (58–81 лет). Двое пациентов получали энзалутамид, 30 (100 %) — андрогенную депривацию и остеопротективную (бисфосфонат/деносумаб) терапию во время терапии Ra-223. Лечение переносилось удовлетворительно, не было зарегистрировано ни одного случая гематологической токсичности выше степени 2 по CTCAE. Нежелательные явления включали тошноту, диарею, слабость, усиление болевого синдрома. 16/30 пациентов (53,3 %) отметили снижение костного болевого синдрома после полного курса терапии, из них снижение болевого синдрома на 1 балл по ВАШ наблюдалось у 2/16, на 2 балла — у 10/16 пациентов, на 4 балла — у 4/16. Усиление болевого синдрома отметили 4/30 (13,3 %) пациента: с 5 до 6 баллов, с 4 до 5 баллов, с 0 до 3 и с 4 до 8 баллов по ВАШ. Также 6/30 (20 %) пациентов испытали усиление болевого синдрома после первого введения, у трех из них болевой синдром не снижался до конца терапии.

Средний уровень ЛДГ до начала терапии Ra-223 составлял $258,8 \pm 77,8$ Ед/л (диапазон 165–398 Ед/л, медиана 239 Ед/л), после $249,9 \pm 112,6$ Ед/л (диапа-

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Параметр / Parameter	Среднее значение \pm SD / Average value \pm SD	Диапазон / Range	
Возраст на момент начала РНТ, лет / Age at the beginning of RNT, years	70 \pm 7	58–81	
Время от диагноза до РНТ, мес / Time from diagnosis to RNT, month	57 \pm 39,7	9–156	
Характеристика заболевания / Characteristics of the disease	Значение / Value	n	%
Стадия / Stage	2	3	10,0
	3	9	30,0
	4	18	60,0
Глисон / Gleason	6	4	13,3
	7	16	53,3
	8	7	23,3
	9	3	10,0
Предшествующее лечение / Previous treatment	Значение / Value	n	%
Орхэктомия / Orchiectomy	да / yes	4	13,3
	нет / no	26	86,7
Простатэктомия / Prostatectomy	да / yes	3	10,0
	нет / no	27	90,0
Гормонотерапия антиандрогенами нового поколения / Hormone therapy of a new generation of IAS	абиратерон / abiraterone acetate	7	23,3
	энзалутамид / enzalutamide	11	36,7
	1. абиратерон 2. энзалутамид / 1. abiraterone acetate / 2. enzalutamide	3	10
	1. энзалутамид 2. абиратерон / 1. enzalutamide / 2. abiraterone acetate	2	6,7
	нет / no	7	23,3
Химиотерапия / Chemotherapy	доцетаксел / docetaxel	21	70,0
	1. доцетаксел 2. кабазитаксел / 1. docetaxel 2. cabazitaxel	3	10,0
	нет / no	6	20,0
Лучевая терапия (сочетанная) / Radiation therapy (combined)	да / yes	13	43,3
	нет / no	17	56,7
Клинический статус / Clinical status	Значение / Value	n	%
ВАШ до / VAS before	0	4	13,3
	1	1	3,3
	2	6	20,0
	4	14	46,7
	6	4	13,3
	8	1	3,3
Карновский до, % / Karnovsky before, %	70	1	3,3
	80	11	36,7
	90	18	60,0

зон 100–563 Ед/л, медиана 218 Ед/л). Снижение наблюдалось у 12/30 (40 %).

Средний уровень ЩФ до начала терапии Ra-223 составлял 168,3 \pm 115,5 Ед/л (диапазон 51–446 Ед/л, медиана 119 Ед/л), после окончания терапии — 127,7 \pm 122,1 Ед/л (диапазон 44–493 Ед/л, медиана 81 Ед/л). Снижение ЩФ наблюдалось у 21/30 (70,0 %).

Среднее значение ПСА до терапии Ra-223 составляло 52,0 \pm 54,8 (диапазон 0,08–450 нг/мл, медиана 30 нг/мл), после терапии — 115,2 \pm 154,9 нг/мл (диапазон 1,93–635 нг/мл, медиана 71 нг/мл). Снижение уровня ПСА наблюдалось у 7 (23,3 %) пациентов.

Средний уровень aBSI до начала терапии Ra-223 составлял 3,5 \pm 4,0 (диапазон 0,0–14,7, медиана 1,9),

после терапии — $3,7 \pm 4,8$ (диапазон 0,1–19,8, медиана 1,55). Снижение уровня aBSI было отмечено у 16/30 (53,3 %).

Согласованное снижение значений ЛДГ и aBSI — у 6/30 (20 %) пациентов, согласованный рост — у 10/30 (30 %). Снижение и ЩФ, и aBSI у 14/30 (46,7 %) пациентов, согласованный рост — у 7/30 (23,3 %), снижение и ПСА, и aBSI — у 4/30 (13,3 %) пациентов, согласованный рост — у 13/30 (43,3 %).

Снижение всех параметров наблюдалось у 3/30 (10 %) пациентов, увеличение — у 5/30 (16,7 %).

Рост aBSI после завершения терапии был выявлен у 14/30 (46,7 %), из них у 11/14 (78,6 %) сопровождался ростом ПСА, у 4/14 (28,6 %) — ростом ЛДГ, у 5/14 (35,7 %) — ростом ЩФ.

У всех 4 пациентов, у которых наблюдалось усиление болевого синдрома, был отмечен рост aBSI после завершения терапии. У 11 из 16 пациентов со снижением болевого синдрома снизился показатель aBSI после завершения терапии. При статистическом анализе было выявлено, что достоверно ($p = 0,047$) у пациентов с ростом aBSI по завершении терапии болевой синдром усиливался, а при снижении aBSI наблюдалось снижение или отсутствие динамики болевого синдрома.

Ухудшение клинического состояния, определенного по шкале ECOG, было выявлено у 3/30 пациентов и только у одного с ростом aBSI. Улучшение у 4/30 и только у одного со снижением aBSI. 7/30 закончили терапию в более низком статусе по индексу Карновского, чем до начала, у двоих это сопровождалось ростом aBSI. Клинически состояние, оцененное по индексу Карновского, улучшилось у 10/30 пациентов и у 4 из них наблюдалось снижение aBSI.

Примеры автоматического измерения aBSI представлены на рис. 1.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи aBSI до и после терапии Ra-223 и изменения этого параметра с клинико-лабораторными параметрами (ПСА, ЩФ, ЛДГ), измеренными перед каждым введением Ra-223. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи aBSI и лабораторных показателей, измеренных до и после РНТ, были получены статистически достоверные закономерности (табл. 2, рис. 2). Чем выше были значения aBSI, измеренные до терапии, тем выше были исходные значения ЩФ и ПСА. После терапии при росте ЩФ достоверно возрастали значения aBSI ($p = 0,018$).

Медиана aBSI_{до} была статистически достоверно ($p = 0,039$) ниже у пациентов, у которых ЩФ снижалась в процессе терапии (Me = 1,35; 95 % ДИ / $Q_1 - Q_3 = 0,23 - 3,38$; $n = 22$) и выше в группе роста (Me = 7,95; 95 % ДИ / $Q_1 - Q_3 = 0,75 - 11,77$; $n = 8$).

При оценке взаимосвязи ЛДГ_{до} и aBSI_{до} была установлена статистически недостоверная умеренной тесноты прямая связь ($r = 0,329$, $p = 0,082$) и умеренная статистически недостоверная связь aBSI_{после} и ПСА_{после} ($r = 0,320$; $p = 0,085$). Не было выявлено взаимосвязи между ЛДГ и aBSI, определенными как до, так и после терапии.

При анализе связи ПСА_{до} и времени, прошедшего от постановки диагноза до РНТ, была выявлена достоверная умеренной тесноты обратная связь ($r = -0,495$; $p = 0,009$): данная закономерность была выявлена и для aBSI_{до} ($r = -0,370$; $p = 0,044$). ПСА_{до} был достоверно выше у пациентов, возраст которых на момент начала РНТ был меньше ($r = -0,513$; $p = 0,006$).

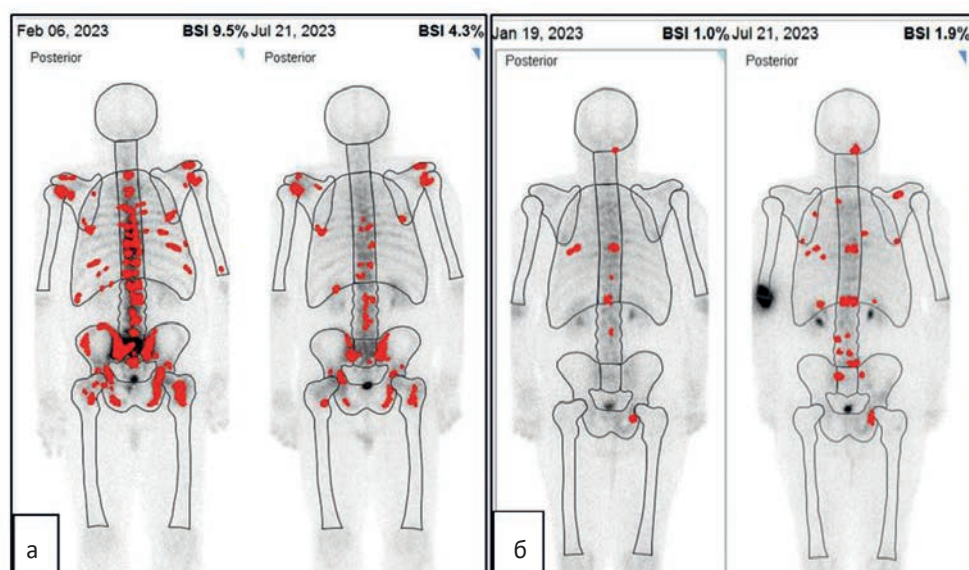


Рис. 1. Автоматическое измерение aBSI по данным планарной скintiграфии до и после терапии Ra-223.
а — снижение aBSI после терапии Ra-223; б — рост aBSI после терапии Ra-223

Fig. 1. Automatic measurement of aBSI according to planar scintigraphy data before and after Ra-223 therapy.
a — decrease in aBSI after Ra-223 therapy; б — increase in aBSI after Ra-223 therapy

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи значений aBSI и лабораторных показателей, измеренных до и после РНТ

Table 2. The results of the correlation analysis of the relationship between aBSI values and laboratory parameters measured before and after RNT

Показатели / Indicators	Характеристика корреляционной связи / Characteristics of correlation		
	<i>r</i>	Теснота связи по шкале Чеддока / Bond strength on the Chaddock scale	ρ
ПСА до — aBSI до PSA before — aBSI before	0,482	Умеренная Moderate	0,007*
ЩФ до — aBSI до ALF before — aBSI before	0,710	Высокая Significant	< 0,001*
ЩФ после — aBSI после ALF after — aBSI after	0,435	Умеренная Moderate	0,018*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

* — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$)

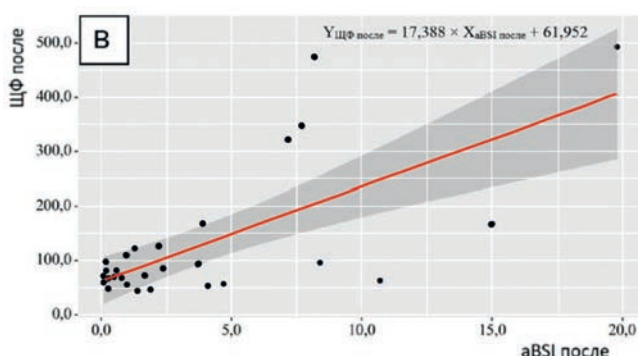
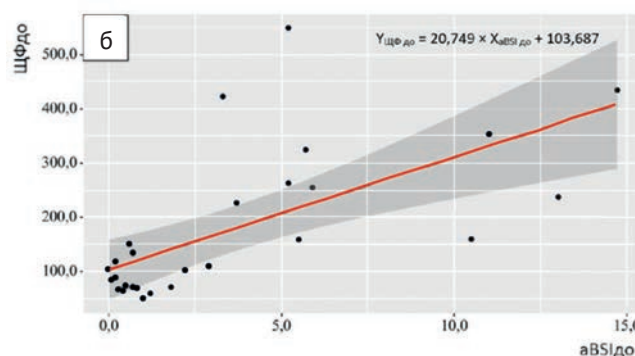
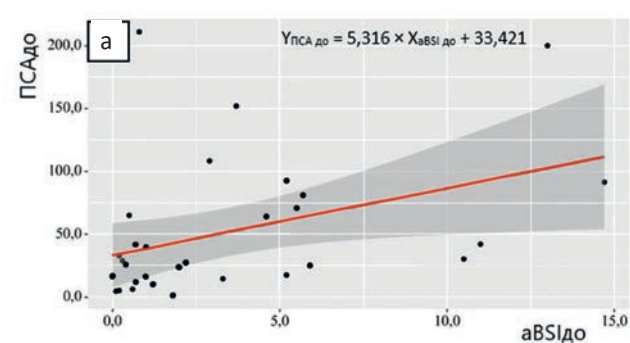


Рис. 2. Графики регрессионных функций, характеризующие статистически достоверные зависимости лабораторных показателей и aBSI. а — ПСАдо и aBSI до; б — ЩФдо и aBSI до; в — ЩФпосле и aBSIпосле

Fig. 2. Graphs of regression functions characterizing statistically significant dependences of laboratory parameters and aBSI. а — PSAbefore and aBSIbefore; б — ALFbefore and aBSIbefore; в — ALFAfter and aBSIAfter

Обсуждение

Отсутствие надежного маркера радиологического ответа является серьезной проблемой при ведении пациентов, получающих терапию Ra-223 [13]. В повседневной клинической практике не существует объективного радиологического маркера для оценки реакции на данное лечение. В нескольких исследованиях было показано, что aBSI является прогностическим маркером [14–16]. Как количественный метод оценки результатов сканирования костей aBSI может потенциально быть объективным радиологическим маркером оценки эффективности лечения метастатических поражений костей. Преимуществом aBSI является то, что он основан на сканировании костей, которое по-прежнему является наиболее распространенным методом выявления метастазов в костях у больных раком предстательной железы.

При оценке ОВ пациентов с мКРПЖ, получавших Ra-223, были проанализированы несколько параметров (ECOG, ПСА, ЛДГ, ЩФ, количество предшествующих системных процедур), однако ни один из них не смог стать надежным предиктором эффективности терапии Ra-223 [17].

ПСА не может считаться достоверным маркером клинической эффективности этого лечения, поскольку Ra-223 воздействует непосредственно на микроокружение костных метастазов и только частично на клетки рака предстательной железы [18].

ЩФ считается более надежным маркером ответа у пациентов, получающих Ra-223. Уровень ЩФ, как правило, снижается уже через 4 недели лечения. Эта фармакодинамическая тенденция была изучена в ходе недавнего исследовательского анализа динамики ЛДГ, ПСА и ЩФ [19]. Несмотря на то, что исходные уровни ЩФ не коррелируют с эффек-

тивностью терапии Ra-223, исходный уровень ЩФ является прогностическим для ОВ. В исследовании [20] ЩФ была самым сильным прогностическим фактором при определении пациентов с хорошим или плохим прогнозом при анализе ОВ. В частности, ОВ, время до прогрессирования, нежелательные события, связанные с костями, и истощение резерва красного костного мозга, возможно, связаны с уровнем ЩФ до начала лечения, что позволяет предположить, что уровень ЩФ может быть важным в оценке эффективности терапии. В дополнение к этому, из ретроспективного анализа данных исследования ALSYMPCA выяснилось, что у пациентов, получавших Ra-223 и с подтвержденным снижением ЩФ на 12-й неделе, ОВ увеличивалась [2].

Хотя было показано, что ПЭТ с ^{18}F -фторидом натрия более чувствительна при оценке степени поражения костной системы у такого рода пациентов, однако эта методика не является общедоступной [21], в отличие от сцинтиграфии костей с дифосфонатами, которая доступна во всех центрах ядерной медицины, значительно дешевле и является рекомендуемым методом для отбора пациентов на терапию Ra-223.

Прогнозирование ОВ может быть основано на оценке поражения костей с помощью aBSI по данным остеосцинтиграфии, которую мы предлагаем в нашем исследовании.

Согласно рекомендациям NCCN, лечение препаратом Ra-223 можно применять уже в первой линии мКРПЖ при наличии симптомных метастазов в костях и количеством ≥ 6 . Не рекомендуется начинать лечение Ra-223 одновременно с приемом абиратерона, поскольку оба этих препарата негативно влияют на метаболизм костной ткани (ERA 223 — NCT 02043678).

O'Sullivan et al. [22] сделали вывод, что ОВ обратно пропорциональна исходному значению aBSI (ожидается, что более высокая выживаемость будет при более низких значениях aBSI). Независимо от количества ранее применявшихся видов лечения, из этого анализа можно сделать вывод, что максимальная ОВ может быть достигнута, когда метастатическая нагрузка на костную ткань составляет менее 5 % от общей массы скелета. Эти результаты показывают, что, возможно, было бы более целесообразно учитывать процентное соотношение пораженной ткани, а не концентрироваться на количестве метастатических поражений при выборе тактики лечения. Эти результаты дают представление о необходимости переоценки терапевтических показаний к применению Ra-223. Несмотря на это, ограниченный объем нашей выборки не позволяет делать окончательные выводы, для подтверждения этих результатов следует проанализировать большее число случаев.

Наше исследование подтвердило выводы других авторов, которые продемонстрировали прогностическую ценность aBSI и ЩФ в оценке эффективности терапии Ra-223. Также можно отметить взаимосвязь динамики костного болевого синдрома и aBSI, что также позволяет оценивать эффект данной терапии.

В качестве количественного параметра aBSI может стать частью алгоритма оценки эффективности проводимой терапии. Ограничения связаны с объемом и масштабностью ретроспективного исследования. В исследовании также не анализировалась ОВ из-за малого времени наблюдения пациентов.

Заключение

Для точного и всестороннего контроля заболевания мКРПЖ количественная и воспроизводимая радиологическая оценка, такая как aBSI, потенциально может стать полезной наряду с принятыми радиологическими и лабораторными исследованиями. В этом исследовании мы продемонстрировали, что исходный уровень aBSI и его изменение после лечения были в значительной степени связаны со ЩФ. Что примечательно, aBSI был также связан с уровнем ПСА. Также у пациентов, отметивших усиление костного болевого синдрома, aBSI вырос по завершении терапии, а при снижении и стабилизации aBSI снизился.

Полученные результаты говорят о необходимости дальнейших исследований для подтверждения пригодности aBSI в качестве количественного радиологического маркера ответа на терапию Ra-223. Данные об использовании aBSI для оценки эффективности терапии Ra-223 являются первыми в своем роде и нуждаются в проспективной проверке.

Список литературы / References

1. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α -emitter ^{223}Ra : Adjuvant or alternative to conventional modalities? Clin Cancer Res. 2006;12:6250-7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0841>.
2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>.
3. Parker C, Heidenreich A, Nilsson S, Shore N. Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21:37-47. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0020-y>.
4. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol. 2016;34:1402-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>.
5. Miyoshi Y, Tsutsumi S, Kawahara T, Yasui M, Uemura K, Yoneyama S, Yokomizo Y, Hayashi N, Yao M, Uemura H. Prognostic value of automated bone scan index for predicting overall survival among bone metastatic castration resistant prostate

- cancer patients treated with radium-223. BJUI Compass. 2020 Sep 5;2(1):24-30.
<https://doi.org/10.1002/bco2.43>.
6. Armstrong AJ, Anand A, Edenbrandt L, et al. Phase 3 Assessment of the Automated Bone Scan Index as a Prognostic Imaging Biomarker of Overall Survival in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 Jul 1;4(7):944-51. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1093>.
 7. Nakashima K, Makino T, Kadamoto S, et al. Initial experience with Radium-223 chloride treatment at the Kanazawa University Hospital. Anticancer Res. 2019;39:2607-14. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13384>.
 8. Anand A, Trägårdh E, Edenbrandt L, et al. Assessing radiographic response to ²²³Ra with an automated bone scan index in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. J Nucl Med. 2020;61:671-5. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.231100>.
 9. Fosbøl MØ, Petersen PM, Kjaer A, Mortensen J. ²²³Ra therapy of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer: Quantitative assessment of skeletal tumor burden for prognostication of clinical outcome and hematologic toxicity. J Nucl Med. 2018;59:596-602. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.195677>.
 10. Frantellizzi V, Pani A, Ippoliti MD, et al. Scintigraphic load of bone disease evaluated by DASCI software as a survival predictor in metastatic castration-resistant prostate cancer patients candidates to ²²³RaCl treatment. Radiol Oncol. 2019;54:40-47. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0058>.
 11. Kitajima K, Igeta M, Kuyama J, et al. Novel nomogram developed for determining suitability of metastatic castration resistant prostate cancer patients to receive maximum benefit from radium-223 dichloride treatment—Japanese Ra-223 Therapy in Prostate Cancer using Bone Scan Index (J-RAP-BSI) Trial Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50:1487-98. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06082-3>.
 12. Kitajima K, Kuyama J, Kawahara T, et al. Assessing Therapeutic Response to Radium-223 with an Automated Bone Scan Index among Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Data from Patients in the J-RAP-BSI Trial. Cancers (Basel). 2023 May 16;15(10):2784. <https://doi.org/10.3390/cancers15102784>.
 13. Tian S, Lei Z, Gong Z, et al. Clinical implication of prognostic and predictive biomarkers for castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Cancer Cell Int. 2020 Aug 26;20:409. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01508-0>.
 14. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. Eur J Cancer. 2014;50:2519-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.002>.
 15. Dennis ER, Jia X, Mezheritskiy IS, et al. Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2012;30:519-24. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.36.5791>.
 16. Petersen LJ, Mortensen JC, Bertelsen H, Zacho HD. Prospective evaluation of computer-assisted analysis of skeletal lesions for the staging of prostate cancer. BMC Med Imaging. 2017 Jul 10;17(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12880-017-0211-y>.
 17. Du Y, Carrio I, De Vincentis G, et al. Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:1671-8. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3756-7>.
 18. Conteduca V, Poti G, Caroli P, et al. Flare phenomenon in prostate cancer: recent evidence on new drugs and next generation imaging. Ther Adv Med Oncol. 2021 Feb 24;13:1758835920987654. <https://doi.org/10.1177/1758835920987654>.
 19. Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. Ann Oncol. 2017;28:1090-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx044>.
 20. Heinrich D, Bruland O, Guise TA, et al. Alkaline phosphatase in metastatic castration-resistant prostate cancer: reassessment of an older biomarker. Future Oncol. 2018;14:2543-56. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0087>.
 21. Liu Y, Sheng J, Dong Z, et al. The diagnostic performance of (18)F-fluoride PET/CT in bone metastases detection: a meta-analysis. Clin Radiol. 2019;74:196-206. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.12.011>.
 22. O'Sullivan JM, Heinrich D, James ND, et al. The case against the European Medicines Agency's change to the label for Radium-223 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2018;75:e51-2. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.003>
- Вклад авторов**
Николаева Е.А., Крылов А.С.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование финальной версии рукописи;
Рыжков А.Д., Прохоров С.Н.: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.
- Authors' contributions**
Nikolaeva E.A., Krylov A.S.: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the article, editing the final version of the manuscript;
Ryzhkov A.D., Prokhorov S.N.: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the article.
- Information about the authors**
Ekaterina A. Nikolaeva, <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>
Alexander S. Krylov, <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>
Alexey A. Ryzhkov, <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>
Sergey N. Prokhorov, <https://orcid.org/0000-0002-8668-0945>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Тип статьи: Оригинальная статья.
Поступила: 15.12.2024.
Принята к публикации: 10.02.2025.
Опубликована online: 26.03.2025.

Funding. The study had no sponsorship.
Conflict of interests. Not declared.
Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.
Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Article type: Original article.
Received: 15.12.2024.
Accepted for publication: 10.02.2025.
Published online: 26.03.2025.