

МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОСТНОНАПРАВЛЕННОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ РАДИЯ-223 ХЛОРИДОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

✉ Екатерина Андреевна Николаева, nikoka1901@gmail.com, +7(916)362-74-56

РЕФЕРАТ

Введение: Терапия радием-223 (²²³Ra) улучшает выживаемость у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПЖ), но мониторинг ответа осложнен отсутствием классического ПСА-ответа. Необходимы стандартизированные методы оценки, основанные на визуализации.

Цель: Разработать и оценить комплексный диагностический алгоритм для количественного мониторинга эффективности терапии ²²³Ra на основе данных ОФЭКТ/КТ и остеосцинтиграфии.

Материалы и методы: В проспективное одноцентровое исследование включено 114 пациентов с мКРПЖ, получивших от 2 до 6 введений ²²³Ra. Всем пациентам выполнялись планарная остеосцинтиграфия с расчетом автоматизированного индекса костного сканирования (aBSI), количественная ОФЭКТ/КТ с расчетом стандартизированного показателя накопления (SUV_{max}, SUV_{mean}) и процента инъекционной дозы (%ID), ПЭТ/КТ с ПСМА-лигандами, оценка биохимических маркеров (ПСА, ЛДГ, ЩФ) и клинического статуса.

Результаты: У пациентов, завершивших полный курс (6 введений, n = 64), выявлено статистически значимое снижение всех количественных параметров: SUV_{max} (с 51,9 ± 16,4 до 30,5 ± 11,2; p < 0,001), SUV_{mean} (с 2,87 ± 0,63 до 2,43 ± 0,58; p = 0,021), %ID (с 12,4 ± 3,1 до 10,8 ± 2,6; p = 0,037), aBSI (с 2,15 ± 0,38 до 1,70 ± 0,31; p = 0,005), а также уровней ПСА, ЛДГ и ЩФ. Параметры визуализации достоверно коррелировали с уровнями ЩФ, болевым синдромом, функциональным статусом и развитием гематологической токсичности. Высокие исходные значения SUV_{mean}, %ID и aBSI были ассоциированы с повышенным риском миелосупрессии.

Выводы: Количественные параметры ОФЭКТ/КТ (SUV_{max}, SUV_{mean}, %ID) и сцинтиграфии (aBSI) являются объективными маркерами эффективности терапии ²²³Ra, отражающими динамику метаболической активности костных метастазов и позволяющими прогнозировать развитие гематологической токсичности. Комплексный мультипараметрический подход повышает точность оценки ответа на лечение.

Ключевые слова: рак предстательной железы, костные метастазы, радий-223, ОФЭКТ/КТ, остеосцинтиграфия, количественный анализ, стандартизированный показатель накопления, автоматизированный индекс костного сканирования

Для цитирования: Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Прохоров С.Н. Метод количественной оценки эффективности костнонаправленной радионуклидной терапии радия-223 хлоридом у больных раком предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2026;9(1):24-32.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2026-9-1-24-32>

STANDARDIZED METHOD FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF BONE-TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY WITH RADIUM-223 CHLORIDE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

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 Highway, Moscow, Russia 115478

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

✉ Ekaterina A. Nikolaeva, nikoka1901@gmail.com, +7(916)362-74-56

ABSTRACT

Introduction: Radium-223 (²²³Ra) therapy improves survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), but response monitoring is challenging due to the lack of classic PSA response. Standardized assessment methods based on imaging are needed.

Objective: To develop and evaluate a comprehensive diagnostic algorithm for quantitative monitoring of the efficacy of ²²³Ra therapy based on SPECT/CT and bone scintigraphy data.

Materials and Methods: A prospective single-center study included 114 mCRPC patients who received 2 to 6 injections of ²²³Ra. All patients underwent planar bone scintigraphy with automated Bone Scan Index (aBSI) calculation, quantitative SPECT/CT with standardized uptake value (SUV_{max}, SUV_{mean}) and percent injected dose (%ID) calculation, PSMA-ligand PET/CT, assessment of biochemical markers (PSA, LDH, ALP) and clinical status.

Results: In patients who completed the full course (6 injections, n = 64), a statistically significant decrease in all quantitative parameters was revealed: SUV_{max} (from 51.9 ± 16.4 to 30.5 ± 11.2; p < 0.001), SUV_{mean} (from 2.87 ± 0.63 to 2.43 ± 0.58; p = 0.021), %ID (from 12.4 ± 3.1 to 10.8 ± 2.6; p = 0.037), aBSI (from 2.15 ± 0.38 to 1.70 ± 0.31; p = 0.005), as well as levels of PSA, LDH and ALP. Imaging parameters significantly correlated with ALP levels, pain syndrome, functional status, and the development of hematological toxicity. High baseline SUV_{mean}, %ID, and aBSI values were associated with an increased risk of myelosuppression.

Conclusion: Quantitative SPECT/CT parameters (SUV_{max}, SUV_{mean}, %ID) and scintigraphy parameters (aBSI) are objective markers of the efficacy of ²²³Ra therapy, reflecting the dynamics of the metabolic activity of bone metastases and allowing to predict the development of hematological toxicity. A comprehensive multiparameter approach improves the accuracy of treatment response assessment.

Key words: prostate cancer, bone metastases, radium-223, SPECT/CT, bone scintigraphy, quantitative analysis, standardized uptake value, automated Bone Scan Index

For citation: Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Prokhorov S.N. Standardized Method for Quantitative Assessment of the Efficacy of Bone-Targeted Radionuclide Therapy with Radium-223 Chloride in Patients with Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2026;9(1):24-32. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2026-9-1-24-32>

Введение

Костные метастазы являются преобладающим клиническим проявлением у большинства пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРППЖ) [1]. Развитие костных метастазов ассоциировано с высоким риском возникновения скелетных осложнений и хронического болевого синдрома, что в совокупности приводит к значительному снижению качества жизни и сокращению общей выживаемости [2].

В качестве таргетной терапии для данной категории пациентов был разработан радиофармпрепарат хлорид радия-223 (^{223}Ra), испускающий альфа-частицы. Его применение одобрено для лечения мКРППЖ с симптоматическими костными метастазами и при отсутствии диагностированных висцеральных метастазов [3]. Основанием для регистрации послужили результаты международного рандомизированного двойного слепого исследования III фазы ALSYMPCA, в котором участвовали пациенты с мКРППЖ и симптоматическим костным поражением, независимо от предшествующего получения химиотерапии. Ключевым выводом исследования стало достоверное увеличение медианы общей выживаемости в группе ^{223}Ra на фоне оптимальной поддерживающей терапии по сравнению с плацебо (14,9 против 11,3 месяцев; отношение рисков 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,83; $p < 0,001$) [3]. При этом терапия продемонстрировала благоприятный профиль переносимости [4] и значимо отсрочила время до наступления первых скелетных событий, а также способствовала улучшению показателей качества жизни, связанного со здоровьем [5, 6].

Одной из актуальных задач при применении ^{223}Ra является мониторинг ответа на лечение для обоснования продолжения терапии. Стандартная оценка эффективности у пациентов с мКРППЖ включает комплексный анализ динамики уровня простат-специфического антигена (ПСА), данных радиологической визуализации, результатов остеосцинтиграфии и клинического статуса пациента [7]. Однако характерной особенностью терапии ^{223}Ra является редкое достижение классического ПСА-ответа, несмотря на явное преимущество в выживаемости [3]. Это противоречие подчеркивает необходимость поиска и валидации альтернатив-

ных биомаркеров и инструментов для оценки эффективности лечения.

Согласно данным математического моделирования, ^{223}Ra воздействует не на все костные метастазы [8], что актуализирует задачу изучения его биораспределения. Прямая визуализация распределения препарата для целей дозиметрии затруднена в связи со слабой гамма-эмиссией [9], что определяет потребность в разработке косвенных методов оценки. Показано, что поглощение бисфосфонатов коррелирует с накоплением ^{223}Ra [10]. В связи с этим перспективным направлением представляется персональная дозиметрия на основе остеотропного радиофармпрепарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфотех, учитывая, что остеосцинтиграфия по-прежнему широко используется для визуализации остеобластических метастазов при мКРППЖ благодаря своей доступности и стандартизации.

Актуальной задачей является разработка точных методов мониторинга терапии. Перспективным направлением представляется использование количественных методов визуализации, таких как ОФЭКТ/КТ с расчетом стандартизированного уровня накопления (SUV) и планарная сцинтиграфия с определением автоматизированного индекса костного сканирования (aBSI). Внедрение количественных методов повышает объективность исследований за счет стандартизированных числовых показателей и снижает зависимость от субъективного фактора, как мы показали в наших предыдущих исследованиях [11–13].

В связи с вышеизложенным, для проведения одноцентрового исследования предлагается комплексный диагностический алгоритм, включающий: планарную остеосцинтиграфию с расчетом aBSI; количественную ОФЭКТ/КТ; ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом, таргетным к простатспецифическому мембранному антигену (ПСМА); динамическую оценку биохимических маркеров (ПСА, ЛДГ, ЩФ); мониторинг клинического статуса пациента и выраженности болевого синдрома.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включено 114 пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРППЖ), получивших от 2 до 6 введений системной радионуклидной терапии (РНТ) хлоридом радия-223 (^{223}Ra) в период

с сентября 2021 г. по март 2025 г. До января 2025 г. применялся «Ксофиго» («Байер АГ», Германия), с января — «Радия хлорид, ^{223}Ra » (ООО «Простор Фарма», Россия). Не было получено новых сигналов безопасности при использовании отечественного препарата. Пациенты, получавшие и тот, и другой препарат в течение курса, не отметили никаких изменений в своем самочувствии.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (выписка из протокола от 27.10.2022). От всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение диагностических и терапевтических процедур и на обработку персональных данных.

Критерии включения

1. Соответствие утвержденным показаниям для терапии ^{223}Ra .
2. Наличие сканирования скелета (включая количественную ОФЭКТ/КТ), выполненного не более чем за 1 месяц до начала терапии и через 1 месяц после завершения 6-го введения (для завершивших полный курс).
3. Наличие ПЭТ/КТ с ПСМА-лигандами (^{18}F ПСМА-1007 или ^{68}Ga ПСМА-11), выполненной не более чем за 1 месяц до начала терапии.
4. Получение не менее 2 введений ^{223}Ra .
5. Отсутствие одновременной терапии абиратерона ацетатом или химиотерапии.
6. Получение остеомодифицирующей терапии (бисфосфонаты/деносумаб) 1 раз в 28 дней через 2–7 дней после введения ^{223}Ra (при отсутствии противопоказаний).
7. Получение андрогендепривационной терапии (АДТ) (при отсутствии предшествующей билатеральной орхидэктомии).
8. Проведение ежемесячного мониторинга: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (включая ПСА, ЛДГ, ЩФ), оценка клинического статуса и выраженности болевого синдрома.

Пациенты были разделены на две когорты: завершившие полный курс терапии (6 введений) и не завершившие (2–5 введений).

Методы исследования

ПЭТ/КТ с ПСМА-лигандами (^{18}F)/(^{68}Ga) выполнялась для оценки исходной распространенности заболевания и отбора пациентов. Исследование проводилось согласно стандартным клиническим протоколам центра. Терапия ^{223}Ra проводилась в соответствии с утвержденной инструкцией: 6 введений с интервалом 4 недели, активностью 55 кБк/кг массы тела. Ежемесячно перед каждым введением: ОАК, биохимический анализ крови (ПСА, ЛДГ, ЩФ). Гематологическая токсичность оцени-

валась по СТСАЕ v4.03 (цитопения ≥ 2 степени считалась клинически значимой). Функциональный статус оценивался ежемесячно по шкалам ECOG и Карновского. Болевой синдром оценивался по десятибалльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Регистрировалась потребность и изменения в анальгетической терапии.

Остеосцинтиграфия (ОСГ) с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфотехом проводилась не ранее чем за 30 дней до первого введения ^{223}Ra и через 25–42 дня после последнего введения (для завершивших 6 введений). Средняя вводимая активность 532 ± 56 МБк. Исследование проводилось через 3 часа после инъекции РФП. Скорость движения стола 15 см/мин, матрица 1028×256 , передняя и задняя проекции всего тела. Эффективная доза 1,8–3,6 мЗв. Гибридная гамма-камера Discovery 670 DR (GE Healthcare), предварительно откалиброванная согласно регламенту. Автоматизированный индекс сканирования костей (aBSI) рассчитывался с использованием программного пакета EXINI aBSI (интегрирован в рабочую станцию Xeleris V, GE Healthcare) на основе планарных изображений.

Непосредственно после планарной скintiграфии проводилась ОФЭКТ/КТ. Область: от плечевых суставов до середины бедер. Параметры ОФЭКТ: 32 шага, 10 с/шаг, матрица 128×128 . Параметры низкодозной КТ: напряжение 120 кВ, ток 80 мА. Эффективная доза 3,4–3,7 мЗв. Реконструкция ОФЭКТ проводилась с использованием итеративного алгоритма, коррекция изображений ОФЭКТ с использованием алгоритма Evolution (GE Healthcare). Совмещение ОФЭКТ- и КТ-изображений на рабочей станции Xeleris 4.1 (GE Healthcare). Для последующего количественного анализа выполнялась автоматическая сегментация костного скелета с использованием данных КТ (порог +200 HU) с помощью ПО Q.Volumetrix (GE Healthcare). Вручную удалялись изображения внескелетных кальцинов. Количественные параметры рассчитывались в пределах всего сегментированного объема скелета:

1. SUV_{max} — максимальное стандартизированное значение накопления РФП в наиболее активном очаге.
2. SUV_{mean} — среднее стандартизированное значение накопления РФП в патологических очагах.
3. %ID — процент от введенной активности РФП, накопившийся в костной ткани.

Все исследования визуализации (ПЭТ/КТ, планарная ОСГ, ОФЭКТ/КТ) оценивались независимо двумя опытными специалистами в области ядерной медицины.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием специализированного программ-

ного обеспечения (StatTech v. 4.8.0, ООО «Статтех», Россия). Уровень значимости установлен на $p < 0,05$. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро—Уилки ($n < 50$) или Колмогорова—Смирнова ($n \geq 50$). Данные с нормальным распределением представлены как $M \pm SD$ и 95 % ДИ, с ненормальным — как $Me [Q1-Q3]$. Категориальные переменные описаны как n (%).

Для сравнения групп применяли: t -критерий Стьюдента (две группы, нормальное распределение), U -критерий Манна—Уитни (ненормальное распределение), однофакторный ANOVA с тестами Тьюки или Геймса—Хауэлла (три и более групп, нормальное распределение), критерий Краскела—Уоллиса с поправкой Данна (ненормальное распределение). Сравнение процентных долей проводили с использованием χ^2 -критерия Пирсона с поправкой Холма.

Корреляционный анализ выполняли с коэффициентом Пирсона (нормальное распределение) или Спирмена (ненормальное распределение). Для многомерного анализа использовали множественную линейную регрессию.

Результаты

Когорта пациентов, завершивших полный курс терапии ($n = 64$)

Средний возраст на момент начала терапии ^{223}Ra составил $68,8 \pm 7,1$ лет (диапазон 50–81 лет). 40 пациентов (62,5 %) имели костные метастазы на момент постановки диагноза РПЖ.

Среднее время от постановки диагноза до развития костных метастазов 20,3 мес. (95 % ДИ 0,00–34,2; диапазон 0–198,8 мес.).

Среднее время от постановки диагноза до начала РНТ ^{223}Ra 65,5 мес. (95 % ДИ 35,1–95,9; диапазон 9,1–188 мес.).

Андрогенная блокада: 50 пациентов (78,1 %) получали АДТ, у 14 (21,9 %) была предшествующая билатеральная орхидэктомия.

Остеомодифицирующая терапия: 60 пациентов (93,8 %). У 4 пациентов (6,2 %) отмечался остеонекроз нижней челюсти.

Ингибиторы андрогенного сигнала нового поколения (энзалутамид) получали 4 пациента (на протяжении всего курса РНТ).

Терапия переносилась удовлетворительно. Не зарегистрировано случаев гематологической токсичности степени ≥ 3 по СТСАЕ v4.03. Наиболее частые нежелательные явления: тошнота, диарея, слабость, усиление болевого синдрома.

На момент начала терапии болевым синдромом отмечали 55 пациентов (85,9 %). После терапии снижение болевого синдрома отметили 32 пациента (50,0 %), из них значительное снижение (≥ 3 балла по ВАШ) — 16 пациентов, снижение на 2 балла —

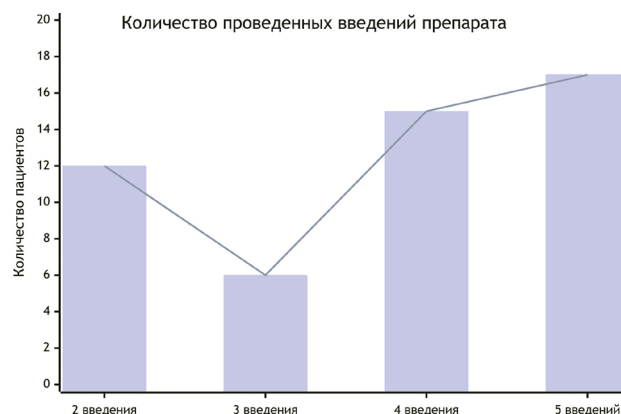


Рис. 1. Распределение пациентов, не закончивших терапию ^{223}Ra , по количеству введений (по горизонтальной оси — количество введений, по вертикальной — количество пациентов)

Fig. 1. Distribution of patients who did not complete ^{223}Ra therapy by the number of injections (on the horizontal axis — the number of injections, on the vertical — the number of patients)

13 пациентов. Усиление боли отметили 9 пациентов (14,1 %). До терапии: 36 пациентов (56,3 %) не требовали анальгезии, 10 (15,6 %) получали опиоиды, 18 (28,1 %) — неопиоидные анальгетики (НПВС, спазмолитики). Во время/после терапии: 14 пациентов (21,9 %) снизили потребление анальгетиков (4 пациента отказались от опиоидов). Усиление боли у 7 пациентов (10,9 %) потребовало усиления анальгезии (2 — опиоиды, 5 — НПВС).

Когорта пациентов, не завершивших полный курс терапии ($n = 50$)

Средний возраст $69,5 \pm 8,0$ лет (диапазон 52–86 лет). Распределение по количеству полученных введений представлено на рис. 1. 28 пациентов (56,0 %) имели костные метастазы на момент постановки диагноза РПЖ.

Среднее время от постановки диагноза до развития костных метастазов: 30,6 мес. (95 % ДИ 0,00–55,7; диапазон 0–195,7 мес.).

Среднее время от постановки диагноза до начала РНТ ^{223}Ra : 59,2 мес. (95 % ДИ 24,2–79,4; диапазон 13,8–218,3 мес.).

Причины прекращения терапии:

- Прогрессирование заболевания (48 %) определялось появлением более 2 новых костных очагов или экстраоссальных метастазов на промежуточной ПЭТ/КТ (проводилась при ВУПСА менее 3 мес. в течение двух циклов) или клиническому ухудшению (ЕСОГ 3).
- Неудовлетворительные гематологические показатели (30 %): последующие введения отменялись при уровне $\text{Hb} < 80$ г/л, $\text{PLT} < 50 \times 10^9$ /л, $\text{АЧН} < 1 \times 10^9$ /л или отсутствии восстановления

Таблица 1. Лабораторные показатели
Table 1. Laboratory parameters

Показатели		PSA 1, Me	PSA 2, Me	Наклон кривой роста ПСА, нг/мл/мес., Me	LDH 1, Me	LDH 2, Me	ALP 1, Me	ALP 2, Me	Hb1, Me	Hb2, Me
Количество введений	2-5	71,0	85,0	0,32	356,0	261,5	168,5	166,0	121,5	106,5
	6	30,4	40,7	0,12	229,0	229,0	117,0	101,0	131,0	119,0
<i>p</i>		0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	0,039*	0,007*	0,003*	0,011*	0,053

Примечание: * *p* < 0,05; Индекс «1» и «2» — значения показателя перед 1-м и 2-м введениями

Note: * *p* < 0,05; Index “1” and “2” are the values of the indicator before the 1st and 2nd introductions

показателей к 8-й неделе после предыдущего введения.

- Смерть (12 %): 6 пациентов умерли в промежутке между курсами.
- Другие причины (10 %): обострение сердечно-сосудистых заболеваний (n = 2), экстренное хирургическое вмешательство (n = 1), лечение патологического перелома (n = 1), выявление другого новообразования (n = 1).

Снижение показателей периферической крови (гематологическая токсичность) регистрировалось преимущественно у тех пациентов, у которых еще до начала лечения была диагностирована выраженная недостаточность функции костного мозга. Это состояние было вызвано обширным метастатическим поражением костей, визуализированным с помощью ПЭТ/КТ с ПСМА или остеосцинтиграфии, которое привело к массовому вытеснению и подавлению нормального кроветворения. Следовательно, нельзя утверждать, что данная цитопения была полностью следствием миелосупрессивного действия ²²³Ra; ее основной причиной следует считать исходную, связанную с болезнью, несостоятельность красного костного мозга.

АДТ получали 38 пациентов (76,0 %), кроме 12 (24,0 %), которые перенесли предшествующую билатеральную орхидэктомия. Остеомодифицирующая терапия была у 47 пациентов (94,0 %) кроме 3 пациентов (6,0 %), у которых был выявлен остеонекроз нижней челюсти.

На момент начала терапии болевой синдром отмечали 44 пациента (88,0 %). Снижение боли на фоне терапии отметили 22 пациента (44,0 %). Усиление боли отметили 13 пациентов (26,0 %). До терапии 18 пациентов (36,0 %) не требовали анальгезии, 18 (36,0 %) получали опиоиды, 14 (28,0 %) — неопиоидные анальгетики. Снизили потребление анальгетиков 9 пациентов (18,0 %).

Как показывает табл. 1, сравнительный анализ двух групп пациентов (получивших 2–5 и 6 введений препарата) выявил статистически значимые различия по большинству исходных показателей. Группа, завершившая полный курс терапии (6 введений), изначально характеризовалась достоверно более низкими уровнями ПСА, ЛДГ и ЩФ, а так-

же более высокими показателями гемоглобина и меньшей скоростью роста ПСА до начала лечения. Напротив, группа, получившая меньшее количество введений (2–5), имела значительно более высокие исходные уровни опухолевых маркеров и более агрессивный характер течения заболевания.

После проведенного курса терапии у пациентов, получивших 6 введений, наблюдалась статистически значимая положительная динамика по всем ключевым визуализационным и биохимическим параметрам (рис. 2, табл. 2). *SUV*_{max} снизился после терапии у 81 % пациентов; *SUV*_{mean} снизился у 57,1 %, %ID — у 52,5 %, а aBSI снизился у 59,3 % пациентов.

Наиболее выраженное снижение зафиксировано у показателя, что свидетельствует о значительном уменьшении метаболической активности опухолевых очагов. Тенденция к снижению отмечается также и для остальных количественных показателей уровня накопления остеотропного РФП.

Уровень ПСА, напротив, значимо повысился, что может быть обусловлено феноменом «вспышки» либо прогрессированием заболевания у части пациентов. Концентрация ЩФ имеет тенденцию к снижению, однако это изменение не достигло статистической значимости.

Таблица 2. Динамика визуализационных и биохимических параметров (у получивших 6 введений)
Dynamics of imaging and biochemical parameters (for those who received 6 injections)

Показатель Indicator	До лечения Before therapy	После лечения After therapy	<i>p</i> -значение <i>p</i> -value
<i>SUV</i> _{max}	57,93 ± 33,95	32,75 ± 14,30	<0,0001
<i>SUV</i> _{mean}	3,51 ± 2,06	3,19 ± 2,12	0,18
% ID	16,54 ± 11,84	16,11 ± 12,71	0,74
aBSI	3,59 ± 3,65	3,45 ± 4,03	0,60
PSA (ng/ml)	76,69 ± 211,51	168,97 ± 407,97	0,0014
LDH (U/L)	245,12 ± 77,99	274,87 ± 132,98	0,27
ALP (U/L)	164,25 ± 110,03	140,63 ± 168,67	0,21

Проведенный анализ, включающий всех пациентов, продемонстрировал комплексные взаимосвязи между параметрами количественной ОФЭКТ/КТ, остеосцинтиграфии, биохимическими марке-

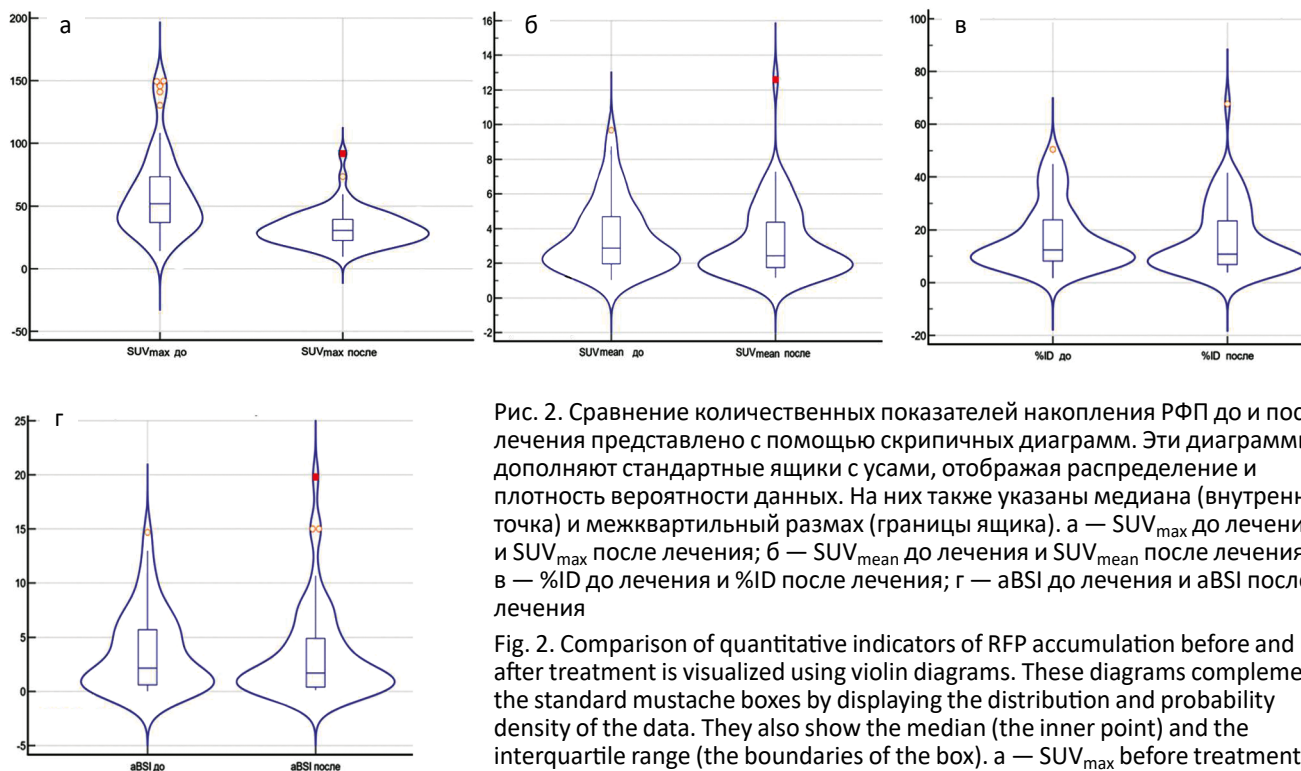


Рис. 2. Сравнение количественных показателей накопления РФП до и после лечения представлено с помощью скрипичных диаграмм. Эти диаграммы дополняют стандартные ящики с усами, отображая распределение и плотность вероятности данных. На них также указаны медиана (внутренняя точка) и межквартильный размах (границы ящика). а — SUV_{max} до лечения и SUV_{max} после лечения; б — SUV_{mean} до лечения и SUV_{mean} после лечения; в — %ID до лечения и %ID после лечения; г — aBSI до лечения и aBSI после лечения

Fig. 2. Comparison of quantitative indicators of RFP accumulation before and after treatment is visualized using violin diagrams. These diagrams complement the standard mustache boxes by displaying the distribution and probability density of the data. They also show the median (the inner point) and the interquartile range (the boundaries of the box). а — SUV_{max} before treatment and SUV_{max} after treatment; б — SUV_{mean} before treatment and SUV_{mean} after treatment; в — %ID before treatment and %ID after treatment; г — aBSI before treatment and aBSI after treatment

рами и клиническим состоянием до и во время терапии ^{223}Ra . Исходный показатель ID% статистически значимо ассоциировался с функциональным статусом пациентов. Значения ID% до лечения достоверно различались в зависимости от показателя по шкале ECOG1 ($p = 0,003$), возрастая с медианой 8,23 [6,77–10,22] при 0 баллах до 16,00 [12,90–31,50] при 2 баллах, а также от показателей по шкале Карновского до лечения ($p < 0,001$) и перед вторым введением ($p = 0,015$). Аналогично для SUV_{mean} медиана составила 2,28 при ECOG1 0 баллов и 3,57 при 2 баллах ($p = 0,030$) (рис. 3).

Параметры ОФЭКТ/КТ, оцененные после лечения (у получивших 6 введений), такие как SUV_{max} и SUV_{mean} , также показали значимые различия в зависимости от шкалы Карновского до лечения ($p = 0,036$ и $p = 0,033$ соответственно). Кроме того, была выявлена связь между параметрами визуализации и болевым синдромом: ID% до лечения значимо различался в зависимости от интенсивности боли по ВАШ до ($p = 0,028$) и вида обезболивающей терапии ($p = 0,010$), как и показатели aBSI до и после лечения ($p = 0,005$ и $p = 0,025$) и SUV_{mean} после лечения ($p = 0,044$).

Что касается связи с лабораторными маркерами опухолевой нагрузки, параметры визуализации продемонстрировали выраженные корреляции. Значение SUV_{mean} до лечения имело прямые корреляции умеренной силы с уровнями ПСА, ЛДГ и

ЩФ (ρ от 0,326 до 0,400, $p < 0,01$). Параметр ID% до лечения был тесно связан с уровнем ЩФ ($\rho = 0,512$, $p < 0,001$). Наиболее сильные корреляции с ЩФ продемонстрировал показатель aBSI до лечения ($\rho = 0,541$, $p < 0,001$) (рис. 4). Наблюдалась слабая обратная корреляция между SUV_{max} после лечения и процентом изменения ПСА ($\rho = -0,292$, $p = 0,020$). Параметры SUV_{mean} и ID% после лечения не были значимыми предикторами динамики ПСА, однако проявляли обратную корреляцию с динамикой ЛДГ ($\rho = -0,289$, $p = 0,042$ и $\rho = -0,393$, $p = 0,005$, соответственно) и сохраняли сильные прямые корреляции с абсолютными значениями ЩФ. Параметр aBSI после терапии также продолжал сильно коррелировать с уровнями ЩФ ($\rho = 0,530$, $p < 0,001$).

Важным аспектом исследования явилась оценка связи параметров визуализации с динамикой гематологических показателей. Медиана SUV_{mean} до лечения была достоверно выше в группе пациентов со снижением гемоглобина (Hb) по сравнению с группой без динамики (3,31 [2,36–5,17] против 2,27 [1,72–3,71], $p = 0,012$) и значимо возрастала в зависимости от степени токсичности по Hb ($p < 0,001$). Аналогично, ID% до лечения был значимо выше у пациентов с более выраженной анемией ($p < 0,001$), увеличиваясь с 8,77 [7,30–13,00] при степени 0 до 26,20 [12,80–31,30] при степени 2. Показатель aBSI до лечения также был ассоциирован со снижением Hb ($p = 0,033$). После лечения параметры SUV_{mean}

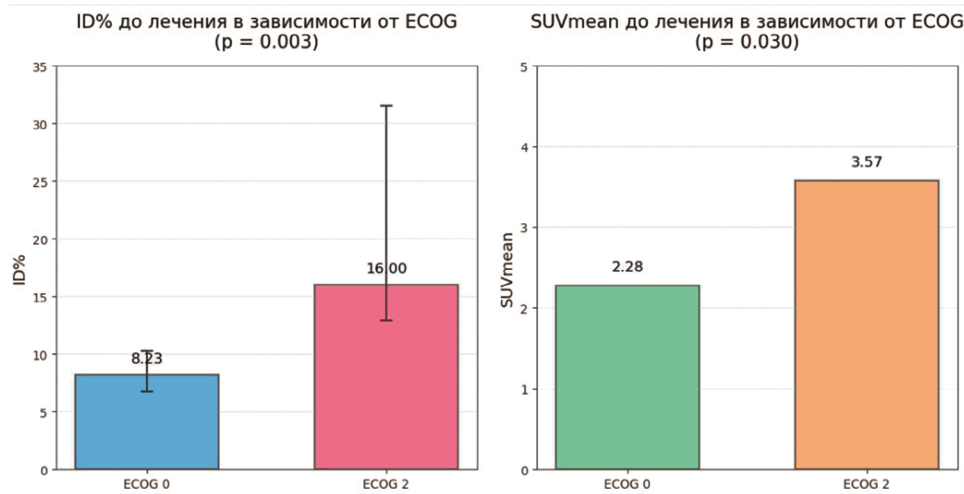


Рис. 3. Взаимосвязь параметров количественной ОФЭКТ/КТ с функциональным статусом по шкале ECOG до терапии ²²³Ra

Fig. 3. Interrelation of parameters quantitative SPECT/CT with ECOG functional status before ²²³Ra therapy

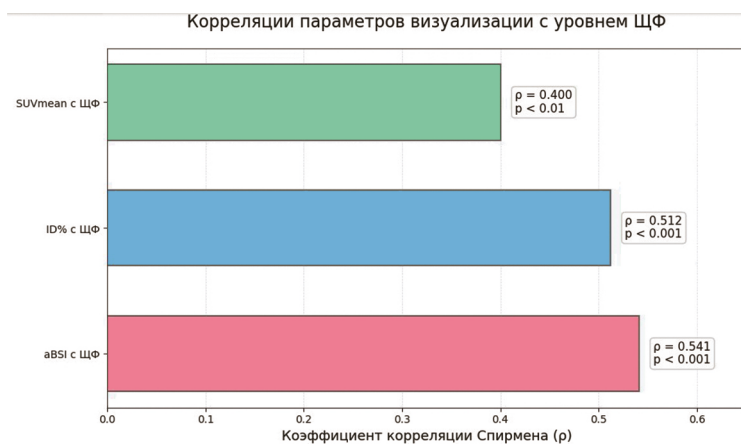


Рис. 4. Корреляционная связь между параметрами количественной ОФЭКТ/КТ и уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) до начала терапии ²²³Ra

Fig. 4. Correlation between parameters quantitative SPECT/CT and alkaline phosphatase (ALP) levels before initiation of ²²³Ra therapy

и ID% сохранили свою дискриминационную способность в отношении прогнозирования снижения гематологических показателей. Наибольшие значения SUV_{mean} и ID% после терапии были ассоциированы с более низкими значениями Hb ($p < 0,001$ для обоих параметров). Кроме того, оба параметра показали умеренную прогностическую способность в отношении развития тромбоцитопении 1 степени, с оптимальными пороговыми значениями 3,16 для SUV_{mean} (чувствительность 62,5 %, специфичность 65,5 %) и 14,00 для ID% (чувствительность 62,5 %, специфичность 63,0 %). Параметр aBSI после терапии также был значимо выше у пациентов с токсичностью по Hb 1 степени ($p = 0,036$).

Таким образом, параметры количественной ОФЭКТ/КТ и сцинтиграфии тесно связаны с функциональным статусом, болевым синдромом, уровнем костной опухолевой нагрузки и, что наиболее существенно, с развитием гематологической токсичности на фоне терапии радием-223, при этом SUV_{max} после лечения демонстрирует потенциал в качестве предиктора биохимического ответа.

Обсуждение

Результаты исследования подтверждают клиническую ценность количественных параметров визуализации — SUV_{max}, SUV_{mean}, ID% (при ОФЭКТ/КТ) и aBSI (при сцинтиграфии) для мониторинга терапии ²²³Ra у пациентов с мКРППЖ. Выявленные тесные корреляции этих параметров с уровнями ЩФ свидетельствуют о том, что они объективно отражают объем и метаболическую активность остеобластических метастазов. Это ключевой аспект для таргетной терапии, направленной на костные поражения. Важно отметить, что количественные показатели значимо коррелируют не только с ЩФ, но и с клиническими параметрами, такими как интенсивность болевого синдрома и потребность в анальгетиках. Снижение уровня ЩФ и болевого синдрома в настоящее время рассматриваются как наиболее точные и воспроизводимые предикторы увеличения выживаемости на фоне лечения ²²³Ra [14].

Важным результатом является связь между высокими исходными значениями SUV_{mean}, ID% и aBSI и развитием гематологических нарушений. Это позволяет рассматривать количественную

визуализацию в качестве инструмента для предиктивной оценки риска миелосупрессии, что открывает возможности для персонализации терапии и своевременного проведения профилактических мероприятий.

Кроме того, в подгруппе пациентов, не завершивших полный курс терапии, были зафиксированы более высокие исходные уровни ЛДГ, ПСА и ЩФ, что указывает на неблагоприятный прогноз и потенциально меньшую эффективность лечения. Данное наблюдение подчеркивает необходимость ранней стратификации пациентов.

Также обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с более высоким исходным накоплением РФП в метастатических очагах наблюдался более выраженный положительный клинический ответ после курса ^{223}Ra , что подтверждает роль визуализационных параметров в качестве предикторов эффективности.

Особое значение имеет оценка параметра aBSI, продемонстрировавшего тесную связь с выраженностью болевого синдрома и функциональным статусом. Это позволяет использовать его не только как индикатор объема костных метастазов, но и как интегральный показатель влияния заболевания на качество жизни. В нашем исследовании снижение aBSI сопровождалось улучшением клинических показателей и уменьшением потребности в анальгетиках, что подтверждает клиническую значимость данного параметра.

Следует подчеркнуть, что точность оценки исходной распространенности процесса и, как следствие, адекватность отбора кандидатов для терапии ^{223}Ra , критически зависят от данных ПСМА-ПЭТ/КТ. Этот метод позволяет исключить пациентов с висцеральными метастазами и значительным лимфогенным распространением.

Несмотря на значительный опыт применения ^{223}Ra , все еще нет единого мнения о месте этой терапии в алгоритме лечения пациентов с костными метастазами РПЖ [15, 16]. Чтобы найти оптимальный метод, нужны новые, более тщательные исследования, которые исключат посторонние факторы, влияющие на результат.

Важно отметить, что клинические, лабораторные и визуализационные предикторы общей выживаемости у пациентов с мКРРПЖ, получавших терапию ^{223}Ra , в большинстве случаев отличаются от таковых у пациентов, перенесших ПСМА-таргетную радиолигандную терапию [17]. С патофизиологической точки зрения это расхождение, вероятно, отражает различие биологических механизмов и терапевтических мишеней. В то время как ^{223}Ra оказывает действие только в зонах повышенного костного метаболизма, ПСМА-таргетная РНТ доставляет радиолиганды в любые ткани, экспресси-

рующие ПСМА. С клинической точки зрения, понимание этих различий необходимо для оптимизации отбора пациентов и персонализации лечения.

Таким образом, данное исследование демонстрирует важность комплексного подхода к оценке эффективности терапии ^{223}Ra , включающего визуализационные, лабораторные и клинические параметры. Интеграция количественных методов ОФЭКТ/КТ и сцинтиграфии в рутинную практику открывает возможности для персонализации терапии, оптимизации мониторинга, повышения объективности оценки ответа и улучшения взаимодействия между специалистами ядерной медицины, онкологами и урологами.

Выводы

1. Количественные параметры ОФЭКТ/КТ (SUV_{max} , SUV_{mean} , %ID) и сцинтиграфии (aBSI) являются объективными маркерами эффективности костнонаправленной РНТ и отражают динамику метаболической активности костных метастазов.

2. Функциональное состояние пациента, оцениваемое по шкалам ECOG и Карновского, достоверно связано с биохимическими и количественными показателями, а также с выраженностью болевого синдрома. Динамика этих шкал должна включаться в стандартизированный мониторинг хода терапии.

3. ПЭТ/КТ с ПСМА-лигандами является необходимым методом для отбора пациентов, поскольку позволяет выявлять внекостные метастазы, для исключения пациентов с висцеральным распространением, для которых ^{223}Ra не рекомендован. По завершении терапии проведение ПЭТ/КТ с ПСМА позволяет оценить истинную распространенность заболевания, однако не в полной мере подходит для оценки эффективности терапии ^{223}Ra .

4. Комплексный мультипараметрический подход, включающий лабораторные, визуализационные и клинические критерии, позволяет более точно оценивать эффективность терапии, прогнозировать исход лечения и формировать индивидуализированные лечебные стратегии для пациентов с мКРРПЖ.

Список литературы / References

1. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1589 patients. *Hum Pathol.* 2003;31:578-83. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>
2. Boopathi E, Birbe R, Shoye SA, et al. Bone health management in the continuum of prostate cancer disease. *Cancers.* 2022;14:4305. <https://doi.org/10.3390/cancers14174305>.
3. 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>.
4. Parker CC, Coleman RE, Sartor O, et al. Three-year safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from phase 3 randomized alphasradin in symptomatic prostate cancer trial. *Eur Urol.* 2018;73:427-35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.021>.

5. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016;27:868-74. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw065>.
6. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:738-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70183-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70183-4).
7. Gillissen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77:508-47. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.01.012>.
8. Moreira HMR, Guerra Liberal FDC, et al. Mechanistic Modeling of Radium-223 Treatment of Bone Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(5):1221-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.12.015>.
9. Hindorf C, Chittenden S, Aksnes AK, Parker C, Flux GD. Quantitative imaging of ²²³Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nucl Med Commun.* 2012;33(7):726-32. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328353b6b6>.
10. Pacilio M, Ventroni G, De Vincentis G, et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting (²²³Ra)-dichloride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):21-33. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3150-2>.
11. Николаева ЕА, Крылов АС, Рыжков АД и др. Количественная оценка методом ОФЭКТ/КТ эффективности радионуклидной терапии хлоридом радия-223 костных метастазов при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(3):29-42.
Nikolaeva EA, Krylov AS, Ryzhkov AD, et al. Quantitative assessment by SPECT/CT of the efficacy of radionuclide therapy with radium-223 chloride for bone metastases in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2022;5(3):29-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-3-29-42>
12. Николаева ЕА, Крылов АС, Рыжков АД и др. Количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223. Онкоурология. 2024;20(2):74-86.
Nikolaeva EA, Krylov AS, Ryzhkov AD, et al. Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography in the evaluation of the efficacy of radium-223 dichloride therapy. *Oncourology.* 2024;20(2):74-86. (In Russ.).
13. Николаева ЕА, Крылов АС, Рыжков АД, Прохоров С.Н. Количественная оценка эффективности терапии хлоридом радия-223 по данным остеосцинтиграфии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(1):36-43.
Nikolaeva EA, Krylov AS, Ryzhkov AD, Prokhorov SN. Quantitative assessment of the efficacy of radium-223 chloride therapy based on bone scintigraphy data. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2025;8(1):36-43. (In Russ.).
14. O'Sullivan JM, Heinrich D, Castro E, et al. Alkaline phosphatase decline and pain response as predictors of overall survival benefit in patients treated with radium-223: a post hoc analysis of the REASSURE study. *Br J Cancer.* 2025;132(4):354-60. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02927-w>.
15. Alverbratt C, Sandin F, Kolmbäck V, et al. Radium-223 use and survival by line of treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer: a nationwide population-based register study. *Acta Oncol.* 2025;64:1391-403. <https://doi.org/10.2340/1651-226X.2025.43794>.
16. De Feo MS, Filippi L, Bauckneht M, et al. Large Italian Multicenter Study on Prognostic Value of Baseline Variables in mCRPC Patients Treated with ²²³RaCl₂: Ten Years of Clinical Experience. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(3):339. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15030339>.
17. Herrmann K, Gafita A, de Bono JS, et al. Multivariable Models of Outcomes with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617: Analysis of the Phase 3 VISION Trial. *EclinicalMedicine.* 2024;77:102862. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102862>.

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>

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.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета получено.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Поступила: 05.12.2025.

Принята к публикации: 19.01.2026.

Опубликована online: 26.03.2026.

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.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Approved by the ethical committee.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Received: 05.12.2025.

Accepted for publication: 19.01.2026.

Published online: 26.03.2026.