

Радій-223 у сучасному лікуванні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

С.В. Головко

Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Мета дослідження: визначення сучасної ролі радію-223 в умовах появи новітніх опцій у лікуванні хворих на метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

Матеріали та методи. На підставі аналізу досліджень ERA-223 та ALSYMPCA виявлено роль радію-223 у лікуванні раку передміхурової залози (РПЗ) та його вплив на здоров'я людини.

Результати. В одному з подібних досліджень ERA-223 було показано, що комбінація абіратерону з радієм-223 не підвищувала виживаність без симптоматичних скелетних подій порівняно із застосуванням абіратерону плюс плацебо. Крім того, була помічена більша частота переломів кісток при комбінації абіратерону та радію-223, особливо у хворих, які не отримували остеомодулятори (деносумаб або золедронову кислоту). Наведені результати привели до деяких змін у показаннях щодо застосування радію-223 в Європі та приділенню більш ретельної уваги до стану структури кісток у хворих на РПЗ.

Підготовлено огляд експертних рекомендацій щодо профілактики та лікування кісткових подій, а також наслідків пролонгованої таргетної терапії пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози, що може покращити результати загальної та канцер-специфічної виживаності. Показано, що радій-223 є важливою опцією для хворих з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози з метастазами в кістки, а моніторинг і підтримання здоров'я кісток є важливими факторами у хворих на РПЗ. Встановлено, що лікування зазначеної категорії хворих повинно починатись з андрогендеприваційної терапії.

Заключення. Проведено огляд рекомендацій урологів, онкологів та радіаційних онкологів Європи, які спеціалізуються на лікуванні пацієнтів з поширеним раком передміхурової залози (РПЗ) щодо підтримання здоров'я кісток, наслідків лікування та ролі радію-223 у лікуванні РПЗ. На підставі аналізу з використання радію-223 у сучасному лікуванні кастраційно-резистентного раку передміхурової залози рекомендовано профілактичні заходи з підтримання здоров'я кісток, а також проаналізовано побічні дії, що базуються на даних клінічного досвіду.

Ключові слова: рак передміхурової залози, радій-223, здоров'я кісток.

Radium-223 in the modern treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer

S. V. Golovko

The objective: is to determine the current role of radium-223 in the emergence of new options in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Materials and methods. Studies of ERA-223 and ALSYMPCA have identified the role of radium-223 in the treatment of prostate cancer and its impact on human health.

Results. In one such study, ERA-223, it was shown that the combination of abiraterone with radium-223 did not increase survival without symptomatic skeletal events compared with abiraterone plus placebo.

In addition, a higher incidence of bone fractures was observed with the combination of abiraterone and radium-223, especially in patients not receiving osteomodulators (denosumab or zoledronic acid). These results have led to some changes in the indications for the use of radium-223 in Europe and more careful attention to the state of bone structure in patients with prostate cancer.

An overview of expert recommendations for the prevention and treatment of bone events, as well as the consequences of prolonged targeted therapy in patients with metastatic prostate cancer, which may improve the results of general and cancer-specific survival. Radium-223 has been shown to be an important option for patients with castration-resistant prostate cancer with bone metastases, and monitoring and maintaining bone health is an important factor in prostate cancer patients. It is established that the treatment of this category of patients should begin with androgen deprivation therapy.

Conclusions. A review of the recommendations of urologists, oncologists and radiation oncologists in Europe, who specialize in the treatment of patients with advanced prostate cancer, to maintain bone health, treatment consequences and the role of radium-223 in the treatment of prostate cancer. Based on the analysis of the use of radium-223 in the current treatment of CRPD, preventive measures to maintain bone health are recommended, as well as side effects based on clinical experience.

Keywords: prostate cancer, radium-223, bone health.

Радій-223 в современном лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

С.В. Головко

Цель исследования: определение современной роли радия-223 в условиях появления новых опций в лечении больных с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Материалы и методы. На основе анализа исследований ERA-223 и ALSYMPCA показана роль радия-223 в лечении рака предстательной железы (РПЖ) и его влияние на здоровье человека.

Результаты. В одном из подобных исследований ERA-223 было показано, что комбинация абиратерона с радием-223 не повышала выживаемость без симптоматических скелетных событий по сравнению с применением абиратерона плюс плацебо. Кроме того, была замечена большая частота переломов костей при комбинации абиратерона и радия-223, особенно у больных, не получавших остеомодуляторы (деносумаб или золедроновую кислоту). Указанные результаты привели к некоторым изменениям в показаниях к применению радия-223 в Европе и большего пристального внимания к состоянию структуры костей у больных РПЖ.

Підготовлен обзор експертних рекомендацій по профілактике и лечению костных событий, а также последствий пролонгированной таргетной терапии больных метастатическим раком предстательной железы, что может улучшить результаты общей и канцер-специфической выживаемости. Показано, что радий-223 является важной опцией для больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости, а мониторинг и поддержание здоровья костей являются важными факторами у больных РПЖ. Установлено, что лечение указанной категории больных должно начинаться с андрогендепривационной терапии.

Заключение. Проведен обзор рекомендаций урологов, онкологов и радиационных онкологов Европы, специализирующихся на лечении пациентов с распространенным РПЖ по поддержанию здоровья костей, последствий лечения и роли радия-223 в лечении РПЖ. На основе анализа по использованию радия-223 в современном лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы рекомендованы профилактические мероприятия по поддержанию здоровья костей, а также проанализированы побочные действия, основанные на данных клинического опыта.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радий-223, здоровье костей.

Хворі на метастатичний рак передміхурової залози (РПЗ), а також пацієнти з біохімічним рецидивом після хірургічного втручання традиційно отримують андрогендеприваційну терапію (АДТ) як першу лінію системного лікування. Останнім часом все частіше рекомендується комбінована АДТ у поєднанні з абіратероном [1, 2], доцетакселом (шість курсів) [3, 4] або локальною променевою терапією у випадках уперше діагностованого РПЗ з малим об'ємом пухлини [5].

Схвалене лікування, що продовжує загальну виживаність та виживаність, вільну від розвитку метастазів, для хворих з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (КРРПЗ) включає абіратерон [6], ензалутамід [7, 8], апалутамід [9], доцетаксел [10], кабазітаксел [11] та радій-223 [12]. Крім того, денозумаб та золедроновна кислота (остеомодифікатори) також рекомендовані як агенти, що попереджують розвиток кістково-пов'язаних подій (КПП) [13, 14]. Завдяки зазначеному лікуванню загальна виживаність хворих на сучасному етапі може досягати трьох років і більше після підтвердження метастатичного КРРПЗ (мКРРПЗ). Проте оптимальна послідовність призначення наведених вище препаратів залишається досі невизначеною, що призводить до прогресу захворювання після початкової відповіді на призначену терапію. Тому продовжуються спроби дослідження нових підходів до лікування КРРПЗ та раціональних комбінацій сучасних препаратів у зазначеній категорії хворих.

Під час дослідження ERA-223 було проаналізовано комбінацію абіратерону та преднізолону з радієм-223. Дослідження не виявило зменшення виживаності, вільної від симптоматичних кісткових подій (ВВСКП); при цьому відзначено збільшення частоти патологічних переломів, особливо у хворих, що не отримували остеомодуляторів [17]. Результати дослідження привели до зміни показань щодо призначення радію-223 у країнах Європейського Союзу (ЄС) [18], а також до більш ретельного контролю за станом здоров'я кісток у хворих на РПЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Радій-223

Радій-223 є хімічним аналогом кальцію та зв'язується з гідроксиапатитом у ділянках кісток, що знову формуються. Після внутрішньовенного введення радіофармпрепарат проникає у зони підвищеної активності остеокластів (пухлинне вогнище або кісткові метастази) подібно кальцію, де при розпаді випромінює альфа-частинки з високою лінійною енергією та малим радіусом дії [19]. Це індукує летальні двохлапцогові розриви ДНК у пухлинному метастатичному вогнищі передміхурової залози, остеобластах та остеокластах кісткових патологічних уражень з вираженим місцевим цитотоксичним ефектом [20].

В експериментальних дослідженнях моделі РПЗ на мишах було виявлено, що радій-223 переважно накопичувався в інтрамуральному кістковому матриці та викликав інгібіцію тумор-асоційованого ремоделювання кісток, що підтвердило його можливість протидіяти проліферації остеобластів [20].

У третій фазі дослідження ALSYMPCA були включені

пацієнти із КРРПЗ та симптомними метастазами, які вже отримували попереднє лікування доцетакселом, та хворі, які внаслідок статусу коморбідності не мали можливості отримувати доцетаксел. Радій-223 статистично значимо покращував загальну виживаність порівняно з плацебо (медіана 14,9 проти 11,3 міс; відношення ризиків (ВР) 0,70; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,58–0,83; $p < 0,001$). Крім того, час до виникнення симптоматичних скелетних подій (SSEs) був статистично достовірно пізнішим у випадках використання радію-223 порівняно з плацебо (медіана 15,6 проти 9,8 міс; ВР 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,52–0,83; $p < 0,001$). Не було відзначено жодних клінічних статистично значимих відмінностей у частоті гематологічних побічних подій (грейд 3–4) між двома лікувальними групами [12]. До того ж, радій-223 продемонстрував низьку частоту мієлосупресії протягом тривалого періоду спостереження [21]. Радій-223 також покращував показники якості життя згідно з критеріями Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate (25% проти 16%; $p = 0,02$) та шкали EurQoL 5 (29% проти 19%; $p = 0,004$) у групі радію-223 порівняно з групою плацебо [22]. Тому, згідно з рекомендаціями ALSYMPCA, радій-223 був ухвалений для лікування пацієнтів з мКРРПЗ та симптоматичними кістковими метастазами. Радій-223 також отримав найвищу оцінку від European Society for Medical Oncology (ESMO), Magnitude of Clinical Benefit Scale, що юридично підтверджує ефективність протипухлинної терапії та враховує зареєстровані побічні події [23].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Комбінація абіратерону і преднізолону з радієм-223: результати дослідження ERA-223

Абіратерон є інгібітором CYP 17A1, який безпосередньо впливає на пухлинні клітини передміхурової залози, яєчка та наднирника та попереджує біосинтез андрогенів [24]. Вказаний механізм дії є потенційно комплементарним до ланок впливу радію-223. Більше того, як з'ясувалось, препарати мають різні профілі безпеки, що не перетинаються. З вказаних причин, а також беручи до уваги відсутність результатів проспективних рандомізованих клінічних досліджень, наразі запропоновано комбіновані опції застосування цих двох агентів у клінічній практиці в одночасному режимі або шляхом додавання радію-223 до початкової терапії абіратероном у випадках прогресування рівня простатспецифічного антигену (ПСА). Отже, має місце використання Luverig-терапії. Крім того, одна четверта хворих, згідно з Міжнародним відкритим дослідженням радію-223, отримувала саме конкомінантне лікування радіофармпрепаратом у комбінації з абіратероном або ензалутамідом. Серед пацієнтів, що отримували радій-223 в комбінації з абіратероном, більше ніж у половини чоловіків спочатку попередньо застосовували інгібітор андрогенних сигналів з подальшим першим введенням радію-223 [25].

Ретроспективний аналіз засвідчив, що загальна виживаність була довшою у хворих, які отримували радій-223 у ком-

бінації з абіратероном або ензалутамідом, ніж у тих, хто отримував радій-223 у монорежимі [25]. Отримані результати підкреслюють необхідність подальшого вивчення комбінації абіратерону та радіо-223 у проспективних рандомізованих дослідженнях.

Дослідження ERA-223 є рандомізованим дослідженням третьої фази, що вивчає результати застосування абіратерону та преднізолону плюс радій-223 порівняно з абіратероном та преднізолоном плюс плацебо в асимптомних та малосимптомних абіратерон- та хіміотерапевтично-наївних хворих на мКРРПЗ. Первинною точкою була ВВСКП, що визначалась як час від початку рандомізації до першої СКП або смерті від іншої причини. СКП визначались як нові симптоматичні патологічні переломи кісток, компресія спинного мозку, використання дистанційної променевої терапії з приводу скелетних симптомів або тумор-пов'язане хірургічне втручання [17].

У листопаді 2017 року дослідження було достроково припинено згідно з рекомендаціями Independent Data Monitoring Committee через появу даних щодо більш частих переломів та смертей, що зустрічались у групі абіратерону плюс радій-223 порівняно з контрольною групою. Дослідження було скоректоване шляхом додавання ВНАs (bone health agents) та продовжене [17].

Під час первинного аналізу ВВСКП статистично не відрізнялись у групі абіратерону плюс радій-223 порівняно з абіратероном плюс плацебо (медіана 22,3 проти 26,0 міс; $p=0,26$). Вторинна точка (загальна виживаність) також статистично достовірно не відрізнялась в обох групах (медіана 30,7 проти 33,3 міс; $p=0,12$). Загальна частота побічних ефектів була подібною в обох лікувальних групах. Однак частота переломів кісток виявилась частішою в групі комбінації абіратерону плюс радій-223 (29% проти 11%). Серед хворих з переломами в групі комбінації частіше зустрічалися остеопорозні переломи [17].

Згідно з результатами дослідження ERA-223 комбінація радіо-223 та абіратерону наразі протипоказана в країнах Євросоюзу; комбінація радіо-223 з іншими системними агентами (за виключенням аналогів лютеїнізуючого гормону – рилізінг гормону (LHRH) не рекомендована [18]. Однак деякі останні дослідження продовжують вивчення результатів комбінації радіо-223 з іншими видами системної протипухлинної терапії, включаючи рандомізоване дослідження 3-ї фази комбінації радіо-223 з доцетакселом (DORA) та комбінацію альфа-емітера з ензалутамідом (PEACE III).

Згідно з результатами досліджень, що були проведені після ERA-223, використання ВНА сьогодні є обов'язковим (PEACE III). Крім того, хворі можуть починати лікування радієм-223 після 8-тижневої терапії ензалутамідом, що є більш доцільним, ніж одночасна комбінація. Існує гіпотеза, що цей підхід є більш ефективним, ніж одночасне лікування [26].

Рекомендації щодо здоров'я кісток у чоловіків з раком передміхурової залози

Більшість хворих на РПЗ мають ознаки остеопенії різного ступеня. АДТ призводить до підвищення кісткового ремоделювання та зменшує мінеральну щільність кісткової тканини (так звана канцер-лікована індукція ураження кісток), що далі підвищує ризик розвитку остеопорозу та остеопорозних переломів [27]. Виявлено, що інші системні агенти лікування РПЗ, такі, як глюкокортикостероїди [28] та антиандрогени II покоління (абіратерон, ензалутамід та апалутамід) [29, 31] також пов'язані з підвищеним ризиком переломів внаслідок різних потенціальних механізмів. Наприклад, преднізолон та інші глюкокортикостероїди призводять до зменшення щільності кісток, що залежить виключно від дози препарату і тривалості його застосування [28, 32], у той час як абіратерон блокує

продукцію тестостерону, що відіграє важливу роль у попередженні втрати щільності кісток [33].

Ензалутамід та апалутамід інгібують андрогенові рецептори з подальшим блокуванням протективної дії андрогенів на кісткову тканину; антиандрогени II покоління пов'язані з побічними ефектами, що негативно впливають на центральну нервову систему, тобто втрату координації з випадками падіння та подальшими травматичними переломами [7–9].

Ензалутамід, апалутамід та даролутамід, як було доведено, статистично значимо подовжують терміни виживаності без метастазування у випадках додавання до АДТ у чоловіків з неметастатичним КРРПЗ (нмКРРПЗ) [8, 9, 34], тоді як абіратерон статистично значимо покращує загальну виживаність, коли додається до АДТ у чоловіків з метастатичним гормон-чутливим РПЗ (мГЧРПЗ) [1, 2].

З урахуванням названих сучасних переваг, правомірним є впровадження нових принципів комбінованої андрогенної депривації на ранньому етапі лікування. Хворі на РПЗ наразі отримують більш інтенсифіковане лікування з більшою тривалістю АДТ, що призводить до зменшення щільності кісток та збільшення ризику переломів [27, 35].

Кісткові метастази зустрічаються достатньо часто у хворих на РПЗ [36]. Зазначені ураження є переважно остеобластичними внаслідок перехресних сигнальних взаємодій між пухлинними клітинами передміхурової залози, остеобластами та остеокластами. Це призводить до реципрокної стимуляції вказаних клітин, аномальному ремоделюванню кісткової тканини та формуванню крихкості кісток [17], що, зі свого боку, переводить хворих на метастатичний РПЗ у групу ризику патологічних переломів кісток та інших КПП [38]. Останні пов'язані з низькою якістю життя, підвищенням вартості лікування та зменшенням загальної виживаності [39–41].

Ураховуючи ризик, що притаманний канцер-лікованій індукції кісткових уражень та переломів внаслідок антиканцерної терапії, необхідно регулярно оцінювати стан здоров'я кісток у хворих на РПЗ та використовувати ВНАs для покращення ремоделювання кісткової тканини. У дослідженні ERA-223 застосування ВНАs протягом лікування не дозволило одразу уникнути побічних кісткових уражень та покращити результати комбінованої терапії. Хоча призначення ВНАs у хворих з початку лікування (такіх пацієнтів було приблизно 40%) зменшувало частоту СКП. Подальший ретроспективний аналіз засвідчив, що призначення ВНАs на ранньому етапі було пов'язане із суттєвим зниженням ризику переломів в обох групах. У комбінованій та контрольній групах переломи зустрічались відповідно у 15% та 7% хворих із застосуванням ВНАs порівняно з 37% та 15% пацієнтів без ВНАs [17]. Ці дані підтверджують важливість застосування ВНАs під час лікуванням КРРПЗ радієм-223 та андрогендеприваційними агентами.

Результати світових досліджень демонструють, що ВНАs недостатньо використовуються в лікуванні хворих на мКРРПЗ; при цьому спостерігається широка географічна варіативність [41, 42], незважаючи на рекомендації клінічних практичних рекомендацій [44, 45]. Результати останніх досліджень застосування радіо-223 свідчать, що тільки близько 50% хворих отримують у клінічній практиці ВНАs [43]. Найчастіші аргументи проти призначення ВНАs включають відсутність даних щодо покращення загальної виживаності та той факт, що агенти, які продовжують життя, також додатково самі зменшують розвиток симптоматичних скелетних подій (ССП) (наприклад, абіратерон [46], ензалутамід [47], радій-223 [48]). Це може наводити на думку, що додавання ВНАs може бути зайвим. Крім того, можливість підвищеного ризику остеонекрозу щелепи, гіпокальціємії та ниркової недостатності у випадках тривалого застосування ВНАs, а

також відносно висока вартість, можуть пояснювати, чому деякі фахівці неохоче призначають ВНАs під час системної протипухлинної терапії мКРРП. Однак ретроспективний аналіз клінічних досліджень абіратерону та радіо-223 продемонстрував доцільність та ефективність комбінації наведених препаратів з ВНАs та подібний профіль безпеки, що не залежав від випадків одночасного додавання ВНАs [25, 49]. Крім того, початкове застосування золедронової кислоти, згідно з дослідженням ALSYMPCA, було пов'язане з більш низькою частотою ризику ССП [48].

Клінічні результати, що базуються на аналізі скелетно-пов'язаних подій (СПП), не включали непатологічні переломи, тому дані щодо частоти вказаних пошкоджень, що були наявні протягом системного лікування, майже відсутні. Однак в той час як підтримання здоров'я кісток сприяло відтермінуванню патологічних переломів та інших СПП, наступне збільшення тривалості терапії підвищувало явища остеопорозу та остеопорозних переломів. Використання ВНАs одночасно з проведенням системної терапії може допомогти захистити структуру кісток та знизити ризик розвитку остеопорозу.

Деякі дослідження рекомендують проводити оцінювання здоров'я кісток та ризику переломів перед початком АДТ та продовжувати моніторинг під час лікування. Це включає визначення мінеральної щільності кісток за допомогою радіологічних досліджень до та протягом АДТ. Хоча відомо, що тільки одна четверта частина лікарів Євросоюзу зазначає остеопорозний ризик перед призначенням АДТ [50].

Ризик виникнення переломів повинен визначатись за допомогою Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) [51], що оцінює ризик переломів у хворого шляхом використання виключно клінічних факторів ризику або в комбінації з визначенням мінеральної щільності кісток. При застосуванні показників FRAX необхідно взяти до уваги, що саме призначення АДТ є причиною вторинного остеопорозу. Тому хворі, які отримують АДТ, мають ризик виникнення переломів на тлі зменшення мінеральної щільності кісток та даних шкали FRAX, та, відповідно, повинні отримувати ВНАs якнайшвидше (якщо немає протипоказань) з метою оптимізації ремоделювання кісткової тканини та попередження остеопорозу.

Також доцільно рекомендувати хворим фізичні вправи для зміцнення кісток. На жаль, цьому питанню приділяється недостатньо уваги у повсякденній клінічній практиці.

Хворі, що отримують АДТ, повинні приймати препарати кальцію та вітамін D. ВНАs слід призначати одразу після встановлення явищ остеопенії з метою попередження або лікування остеопорозу (наприклад, денозумаб 60 мг кожні 6 міс або золедронові кислота 5 мг кожні 12 міс). ВНАs слід призначати одразу після розвитку кастраційної резистентності незалежно від проведення іншої системної терапії з метою попередження або відтермінування СПП (наприклад, денозумаб 120 мг кожні 4 тиж або золедронові кислота кожні 3 міс).

Лікарі, що обирають застосування ВНАs як одну з опцій лікування хворих на РПЗ, повинні також враховувати можливі побічні дії препаратів та робити певні кроки щодо їхнього попередження. Наприклад, необхідно ретельно виконувати санацію порожнини рота перед використанням ВНАs, постійно перевіряти рівень сироваткового кальцію та функції нирок. Слід відзначити, що тривалість терапії ВНАs для хворих на асимптоматичний мКРРПЗ з метастазами у кістки навіть за відсутності вираженої токсичності залишається предметом дискусій.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження ERA-223 підкреслили важливість рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, що оцінюють новітні терапевтичні комбінації. Отримані дані також підтверджують важливість моніторингу та підтримки здоров'я кісток у хворих на РПЗ. Оцінювати здоров'я кісток потрібно одразу після призначення АДТ. Незважаючи на результати дослідження ERA-223, радіо-223 залишається важливою опцією у лікуванні хворих на мКРРПЗ з метастазами у кістки.

Скоректовані показники дещо зменшили пропорцію хворих, яким доцільно призначати радіо-223, порівняно з тими, яким додавання радіо-223 стало практично ідеальним лікуванням. Зазначені дані обмежують застосування альфа-емітерів у певній групі хворих на сучасному етапі. Однак для хворих, що мають протипоказання до іншого системного лікування, включаючи послідовне застосування АДТ та антиандрогенів II покоління, радіо-223 залишається оптимальною опцією лікування хворих на КРРПЗ з метастазами у кістки, підвищуючи шанси вказаної категорії пацієнтів на досягнення оптимальних виходів антиканцерної терапії. Додавання ремодифікаторів кісткової тканини (ВНАs) під час лікування КРРПЗ радіо-223 покращує результати виживаності без розвитку СПП.

Відомості про автора

Головко Сергій Вікторович – Клініка урології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий госпіталь», 01133, м. Київ, вул. Госпітальна, 16; тел.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*

Information about the author

Golovko Serhii Viktorovich – Urology Clinic of the National Military Medical Clinical Center «Main Military Hospital», 01133, Kyiv, 16 Hospitalna Str.; tel.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*

Сведения об авторе

Головко Сергей Викторович – Клиника урологии Национального военно-медицинского клинического центра «Главный военный госпиталь», 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 16; тел.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Belderbos B.P.S., de Wit R., Lokkema M.P.J., Mathijssen R.H.J., van Soest R.J. Novel treatment options in the management of metastatic castration-naïve prostate cancer: which treatment modality to choose? *Annals of Oncology* 2019; vol. 30, issue 10: 1591-1600.
- James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338-351.
- James N.D., Sydes M., Clarke N.M., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177.
- Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746.
- Parker C.C., James N.D., Brawley C.D., et al. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 2353-2366.
- Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., et al. Abirateron metastatic prostate

- cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138-148.
7. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424-433.
 8. Hussain M., Fizazi K., Saad F., et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465-2474.
 9. Smith M.R., Antonarakis E.S., Ryan C.J., et al. Phase 2 study of the safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509), a potent androgen receptor antagonist, in the high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer cohort. *Eur Urol* 2016; 70: 963-970.
 10. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512.
 11. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-1154.
 12. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 369: 213-223.
 13. Fizazi K., Carducci M., Smith M.R., et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-822.
 14. Saad F., Gleason D. M., Murray R., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.
 15. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017; 71: 151-156.
 16. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152-160.
 17. Smith M., Parker C., Saad F., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 408-419.
 18. Bayer A.G. Xofigo (radium-223) [summary of product characteristics]. 2018 (www.ema.europa.eu/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_en.pdf).
 19. Brechbiel M.W. Targeted alpha-therapy: past, present, future? *Dalton Trans* 2007; 43: 4918-4928.
 20. Suominen M.I., Fagerlund R.M., Rissanen J.P., et al. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4335-4346.
 21. Parker C.C., Coleman R.E., Sartor O., et al. Tree-year safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from phase 3 randomised alpha-radin in symptomatic prostate cancers trial. *Eur Urol* 2017; 73: 427-35.
 22. 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.
 23. Cherny N.I., Dafni U., Bogaerts J., et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28: 2340-66.
 24. Stein M.N., Patel N., Bershady A., Sokoloff A., Singer E.A. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2014; 16: 387-400.
 25. Saad F., Carles J., Gillissen S., et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1306-16.
 26. Ryan C. Apollo 14 and the lessons from fractures. 2018 (<https://www.urotoday.com/center-of-excellence/mcrpc-treatment/from-the-editor/108224-apollo-14-and-the-lessons-from-fractures.html>).
 27. Morote J., Morin J.P., Orsola A., et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 500-504.
 28. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Albenhim L., Zhang B., Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383-1389.
 29. Janssen Biotech, Inc. Zytiga (abiraterone acetate) [prescribing information]. 2018; www.zytiga.com.
 30. Astellas Pharma US, Inc. Xtandy (enzalutamide) [prescribing information]. 2018; www.xtandy.com
 31. Janssen Products. Erleada (apalutamide) [prescribing information]. 2018; www.erleada.com.
 32. Ndibe C., Wang C.G., Sonpavde G. Corticosteroids in the management of prostate cancer: a critical review. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16: 6.
 33. Chin R.Y., Ima-Nirvana S. Sex steroids and bone health status in men. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 208719.
 34. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; (Epub ahead of print) <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>
 35. Cianferotti L., Bertoldo F., Carini M., et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget* 2017; 8: 75646-75663.
 36. Pezaro C., Omlin A., Lorente D., et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 270-273.
 37. Suva L.J., Washam C., Nicolas R.W., Griffin R.J. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 7: 208-218.
 38. Berruti A., Dogliotti L., Bitossi R., et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248-1253.
 39. Roghmann F., Antczak C., McKay R.R., et al. The burden of skeletal-related events in patients with prostate cancer and bone metastasis. *Urol Oncol* 2015; 33: 17.e9-17.e18.
 40. McKay R., Haider B., Duh M.S., et al. Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017; 20: 276-282.
 41. Howard L.E., De Hoedt A.M., Aronson W.J., et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016; 19: 380-384.
 42. Miller K., Heinrich D., OSullivan J.M., et al. Radium-223 (Ra-223) therapy after abiraterone (Abi): analysis of symptomatic skeletal events (SSEs) in an international early access program (IEAP) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 2018; 29: mdy284.033.
 43. Sternberg C.N., Tombal B., Miller K., et al. Use of bone health agents (BHAs) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 (Ra-223) after abiraterone (Abi): an interim review of REASSURE. *Ann Oncol* 2018; 29: mdy284.035.
 44. Coleman R., Body J.J., Aapro M., Hadji P., Herrstedt J. on behalf of the EGWG. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25: iii124-iii137.
 45. Cornford P., Bellmunt J, Bolla M., et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 630-642.
 46. Logothetis C., Basch E., Molsna A., et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1210-1217.
 47. Fizazi K, Scher H.I., Miller K., et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomized, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1147-1156.
 48. 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 phase 3, double-blind, randomized trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 738-746.
 49. Saad F., Shore N., Van Poppel H., et al. Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naïve metastatic, castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. *Eur Urol* 2015; 68: 570-577.
 50. Bultjink R., Surcel C., Ploussard G., et al. Practice patterns compared with evidence-based strategies for the management of androgen deprivation therapy-induced side effects in prostate cancer patients: results of a European web-based survey. *Eur Urol Focus* 2016; 2: 514-521.
 51. Kanis J.A., Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97.

Статья поступила в редакцию 13.11.2020