

Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

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

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@ya.ru

Более 90 % больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) имеют радиологически подтвержденные метастазы в кости скелета. Действие традиционных методов лечения, таких как обезболивающие средства, дистанционная лучевая терапия, бисфосфонаты или деносумаб, а также радионуклиды стронция-89 или самария-153 носит только паллиативный характер и в ряде случаев позволяет отсрочить развитие костных осложнений. Альфа-эмиттер дихлорид радия-223 (Ra-223; ранее альфарадин) на сегодняшний день входит в число известных препаратов с доказанной эффективностью в отношении увеличения общей выживаемости больных КРРПЖ. Радий-223 разработан специально для больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости скелета. Препарат таргетно воздействует на участки ремоделирования костной ткани. Ra-223 — терапия выбора у пациентов с КРРПЖ с костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов как до, так и после химиотерапии доцетакселом. Химиотерапия после лечения Ra-223 — возможная и удовлетворительно переносимая лечебная опция. Сочетание Ra-223 с абиратероном, энзалутамидом или деносумабом, по-видимому, является эффективным и безопасным подходом, но необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: радий-223, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастазы в кости, костные осложнения, химиотерапия доцетакселом

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-140-147

Radium-223 in treatment of castration-resistant prostate cancer with skeletal metastases

V.B. Matveev, A.S. Markova

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

More than 90 % of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) have radiologically confirmed skeletal metastases. Traditional treatment methods such as administration of painkillers, external beam therapy, bisphosphonates or denosumab, as well as injections of strontium-89 or samarium-153 radionuclides, have only palliative effect and in some cases can postpone development of skeletal complications. Alpha-emitter radium-223 dichloride (Ra-223; alfaradin previously) is currently one of the known drugs with proven effectiveness in relation to increasing overall survival of patients with CRPC. Ra-223 was developed specifically for patients with CRPC and symptomatic skeletal metastases. The drug targets the areas of skeletal tissue remodeling. Ra-223 is the therapy of choice in patients with CRPC and skeletal metastases and without confirmed visceral metastases before and after docetaxel chemotherapy. Chemotherapy after treatment with Ra-223 is a possible and satisfactory tolerable treatment option. Combination of Ra-223 with abiraterone, enzalutamide, or denosumab is, apparently, effective and safe, but further studies are necessary.

Key words: radium-223, castration-resistant prostate cancer, skeletal metastases, skeletal complications, docetaxel chemotherapy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место (14,4 %) после рака легкого (17,8 %) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России, а в группе мужчин старше 60 лет — 1-е место (18,3 %). Ежегодно в нашей стране диагностируют около 38 тыс. новых случаев РПЖ, и около 12 тыс. мужчин умирают от этого заболевания [1]. В 2016 г. распространенность РПЖ составила 138,4 на 100 тыс. населения. На момент установления диагноза почти у половины больных имеются признаки местного распространения заболевания

или отдаленные метастазы [2]. Однако даже после проведения радикального лечения по поводу клинически локализованного РПЖ, примерно в 30 % случаев возможно развитие рецидива и прогрессирования заболевания [3].

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы: критерии и стандарты

Как известно, основным видом лечения распространенного РПЖ является андрогендепривационная терапия, период эффективности которой ограничен. В конечном итоге развивается резистентность к кастрации,

означающая переход к кастрационно-резистентной стадии заболевания, которая в настоящее время полностью не излечима и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. Согласно рекомендациям диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) может быть установлен в случае роста уровня простатического специфического антигена (ПСА) (3 последовательных повышения уровня ПСА, определяемого с минимальным интервалом в 1 нед, из них 2 — на 50 % больше надира при уровне ПСА >2 нг/мл) или регистрации радиологического прогрессирования (появление ≥ 2 новых костных очагов по данным сцинтиграфии костей скелета или увеличение размера измеряемых очагов в мягких тканях по критериям RECIST) на фоне кастрационного уровня тестостерона в сыворотке крови (<1,7 нмоль/л или 50 нг/дл) [5].

До 2010 г. единственным лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность в отношении увеличения общей выживаемости (ОВ) больных КРРПЖ по сравнению с митоксантроном, являлся химиопрепарат из группы таксанов — доцетаксел [6]. Позже появилось еще несколько новых лекарственных агентов, также продемонстрировавших увеличение продолжительности жизни при КРРПЖ. В настоящее время одобрены для применения при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ) следующие препараты: кабазитаксел (2010), вакцина сипулеуцел-Т (2010), абиратерон (2011), энзалутамид (2012) и радий-223 (Ra-223; 2013). Согласно международным рекомендациям 2017 г. каждый из агентов, кроме кабазитаксела, может применяться как до, так и после химиотерапии доцетакселом. Четкие указания относительно последовательности лечения отсутствуют, поэтому выбор препарата выполняется в каждом случае индивидуально с учетом спектра сопутствующих заболеваний и степени распространенности опухолевого процесса, профиля токсичности и доступности препарата, а также других факторов [5].

Метастазы в кости и их лечение

Важно отметить, что более 90 % больных мКРРПЖ имеют радиологически подтвержденные метастазы в кости скелета [6, 7]. В течение 2 лет после появления метастазов костные осложнения развиваются примерно в 50 % случаев [8]. Именно развитие костных осложнений, к которым относятся выраженный болевой синдром, патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия и миелосупрессия, является основной причиной смерти, нетрудоспособности и ухудшения качества жизни больных РПЖ [6, 7, 9]. Таким образом, при распространении опухоли в костную ткань требуется адекватная и своевременная терапия, ориентированная на лечение костных метастазов. Однако действие традиционных методов, таких как обезболивающие средства, дистанционная лучевая

терапия, бисфосфонаты или деносумаб, ингибирующий образование и активацию остеокластов, а также внутривенное введение радионуклидов стронция-89 или самария-153 носит только паллиативный характер и в ряде случаев позволяет отсрочить развитие костных осложнений.

Излучатель альфа-частиц радий-223

Для больных КРРПЖ с множественными симптомными метастазами в кости скелета разработан новый радиофармацевтический препарат дихлорид радия-223 (ранее альфарадин), таргетно воздействующий на участки ремоделирования костной ткани. Встраиваясь в зоны повышенной активности остеокластов (опухолевый очаг) подобно кальцию, Ra-223 способствует поломкам в структуре ДНК опухолевых клеток, приводя к выраженному местному цитотоксическому эффекту на метастатические очаги. В отличие от стронция-89 и самария-153, Ra-223 является излучателем альфа-частиц у которых дистанция распространения в тканях меньше, чем у бета-частиц, и составляет <100 мкм. Период полураспада Ra-223 — 11,4 дня. В 1500 раз большая линейная энергия альфа-эмиттеров в сочетании с меньшей проникающей способностью альфа-излучения обуславливает их локальную противоопухолевую эффективность, но щадящее воздействие на костный мозг [10–14]. Стронций-89 и самарий-153, напротив, ассоциированы с выраженной гематологической токсичностью, по данным проведенных исследований [15–17].

Эффективность и безопасность радия-223 в исследовании III фазы ALSYMPCA

Ra-223 продемонстрировал увеличение ОВ больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости по сравнению с плацебо и стал первым альфа-эмиттером, который прошел III фазу клинических исследований [18]. Ra-223 был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для применения в клинической практике в 2013 г. по результатам двойного слепого исследования III фазы ALSYMPCA, в которое были рандомизированы 922 пациента. Из них 615 получали Ra-223 курсом из 6 внутривенных введений через каждые 4 нед в дозе из расчета 50 кБк/кг массы тела, а 307 пациентов — плацебо. Критерием включения являлось наличие множественных метастазов в кости (≥ 2 очагов накопления радиофармацевтического препарата при сцинтиграфии костей скелета), требующих регулярного приема обезболивающих средств или проведения дистанционной лучевой терапии в связи с болевым синдромом. Пациентов с висцеральными метастазами или метастазами в лимфатические узлы >3 см в диаметре в исследование не включали. В исследование вошли пациенты, получавшие

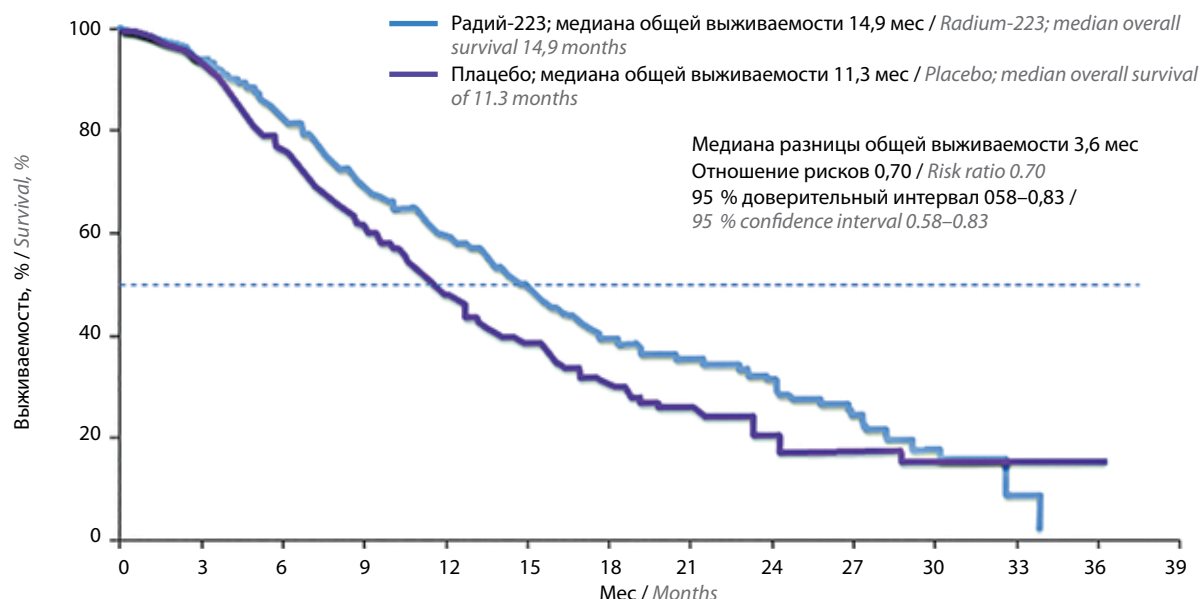


Рис. 1. Общая выживаемость больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в исследовании ALSYMPCA
Fig. 1. Overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the ALSYMPCA study

предшествующую терапию доцетакселом или не получавшие ее ввиду либо наличия противопоказаний, либо отказа от химиотерапии. Первичной контрольной точкой исследования являлась ОВ больных, вторичными — время до развития костных осложнений, время до повышения уровня щелочной фосфатазы и регистрации прогрессирования по уровню ПСА.

При промежуточном анализе медиана ОВ больных составила 14,0 мес в группе применения Ra-223 и 11,2 мес в группе плацебо (отношение рисков 0,695; 95 % доверительный интервал 0,552–0,875; $p = 0,00185$) на момент регистрации 314 смертей. Обновленный анализ результатов на момент регистрации 528 летальных исходов подтвердил преимущество Ra-223 — медиана ОВ составила 14,9 мес против 11,3 мес в группе плацебо ($p < 0,001$) (рис. 1). ОВ была значительно выше у пациентов, получивших не менее 5 (из 6 возможных) инъекций Ra-223. Медиана ОВ после 5–6 инъекций Ra-223 составила 17,9 мес, после 1–4 инъекций — 6,2 мес ($\Delta 11,7$ мес; $p < 0,0001$). В группе Ra-223 риск смерти от любой причины был ниже на 30 % по сравнению с группой плацебо. Все вторичные конечные точки также показали достоверное преимущество Ra-223 по сравнению с плацебо [18].

Симптомные костные осложнения возникали у 202 (33 %) из 614 больных в группе Ra-223 и у 116 (38 %) из 307 пациентов в группе плацебо. У пациентов, получавших Ra-223, зарегистрировано увеличение времени до развития костных осложнений почти на 6 мес по сравнению с получавшими плацебо

(15,6 мес против 9,8 мес; $p < 0,001$) (рис. 2) [18]. При анализе риска наступления отдельных костных осложнений в группе Ra-223 наблюдалось снижение риска компрессии спинного мозга почти в 2 раза по сравнению с группой плацебо ($p = 0,03$) [19].

В целом терапия Ra-223 характеризовалась низким уровнем миелотоксичности и небольшим количеством побочных эффектов по сравнению с плацебо (рис. 3, 4). Наиболее частым проявлением гематологической токсичности была анемия (31 %), реже встречались

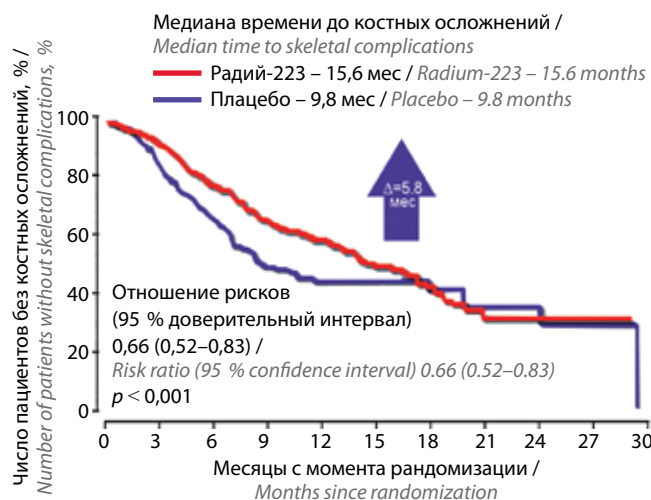


Рис. 2. Увеличение времени до наступления костных осложнений при применении радия-223
Fig. 2. Increase in time to skeletal complications development due to use of radium-223

Fig. 2. Increase in time to skeletal complications development due to use of radium-223

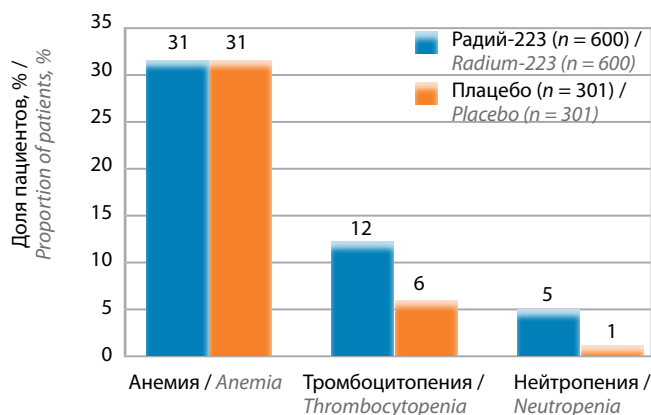


Рис. 3. Наиболее частые гематологические нежелательные явления любой степени в исследовании ALSYMPCA

Fig. 3. The most common hematological adverse events of any grade in the ALSYMPCA study

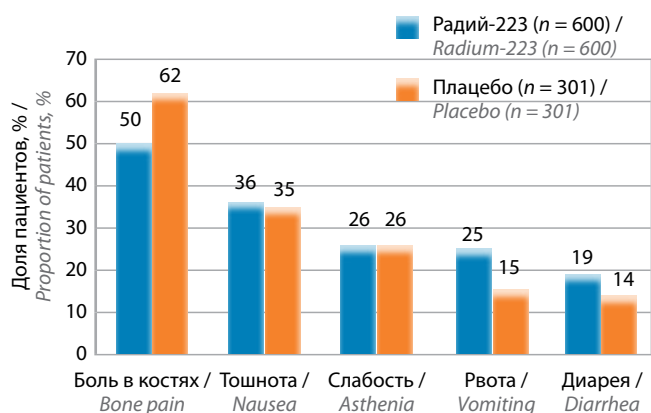


Рис. 4. Наиболее частые негематологические нежелательные явления любой степени в исследовании ALSYMPCA

Fig. 4. The most common non-hematological adverse events of any grade in the ALSYMPCA study

тромбоцитопения (12 %) и нейтропения (5 %). Основными негематологическими побочными эффектами терапии являлись боли в костях (50 %), тошнота (36 %), общая слабость (26 %) и диарея (25 %). Частота практически всех наиболее распространенных нежелательных явлений (НЯ), кроме тромбоцитопении, была сопоставима между группами сравнения [18].

Для оценки качества жизни в исследовании ALSYMPCA применяли шкалы FACT-P и EQ-5D. Обе шкалы показали большую долю пациентов с улучшением качества жизни в группе Ra-223 по сравнению с плацебо (рис. 5). Средние изменения по отдельным параметрам, учитываемым в шкалах EQ-5D и FACT-P, таким как физическое и эмоциональное благополучие, боль, функциональные возможности были также в пользу Ra-223. Следует отметить, что ухудшение качества жизни быстрее развивалось в группе плацебо. Предшествующая терапия доцетакселом или бисфосфонатами не оказывала влияния на полученные результаты. Таким образом, терапия Ra-223 позволила

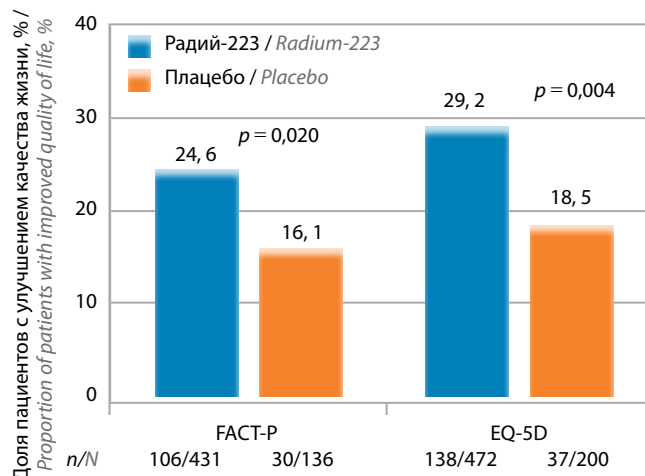


Рис. 5. Доля пациентов с улучшением качества жизни в группах радия-223 и плацебо по данным шкал FACT-P и EQ-5D

Fig. 5. Proportion of patients with improved quality of life in the radium-223 and placebo groups per the FACT-P and EQ-5D scales

не только увеличить продолжительность жизни больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости скелета, но и улучшить качество их жизни в целом и в отдельных аспектах, а также отсрочить наступление ухудшения качества жизни [20].

Влияние предшествующей химиотерапии доцетакселом

Для оценки влияния предшествующей химиотерапии доцетакселом на эффективность и переносимость Ra-223 в исследовании ALSYMPCA был выполнен подгрупповой анализ, который показал, что Ra-223 достоверно увеличивал ОВ больных мКРРПЖ вне зависимости от применения доцетаксела (рис. 6). В случае приема плацебо выживаемость в этих 2 группах практически не отличалась. Эффективность Ra-223 также не зависела от химиотерапии доцетакселом при расчете большинства вторичных конечных точек исследования. При оценке переносимости лечения в подгруппе доцетаксела выявлена тенденция к большей частоте тромбоцитопении III–IV степеней тяжести при терапии Ra-223 (31 (9 %) из 347 пациентов) по сравнению с плацебо (5 (3 %) из 171 пациента), в то время как у больных, не получавших доцетаксел, частота тромбоцитопении между группами сравнения составила 3 % (7 из 253 пациентов) против 1 % (1 из 130 пациентов). Частота возникновения анемии и нейтропии III–IV степеней тяжести не отличалась при терапии Ra-223 или плацебо в обеих подгруппах доцетаксела. Негематологические НЯ были также сопоставимы в обеих группах (до и после терапии доцетакселом). Таким образом, по результатам данного подгруппового анализа можно сделать вывод, что Ra-223 эффективен как у больных, ранее не получавших химиотерапию, так и у ранее леченых доцетакселом.

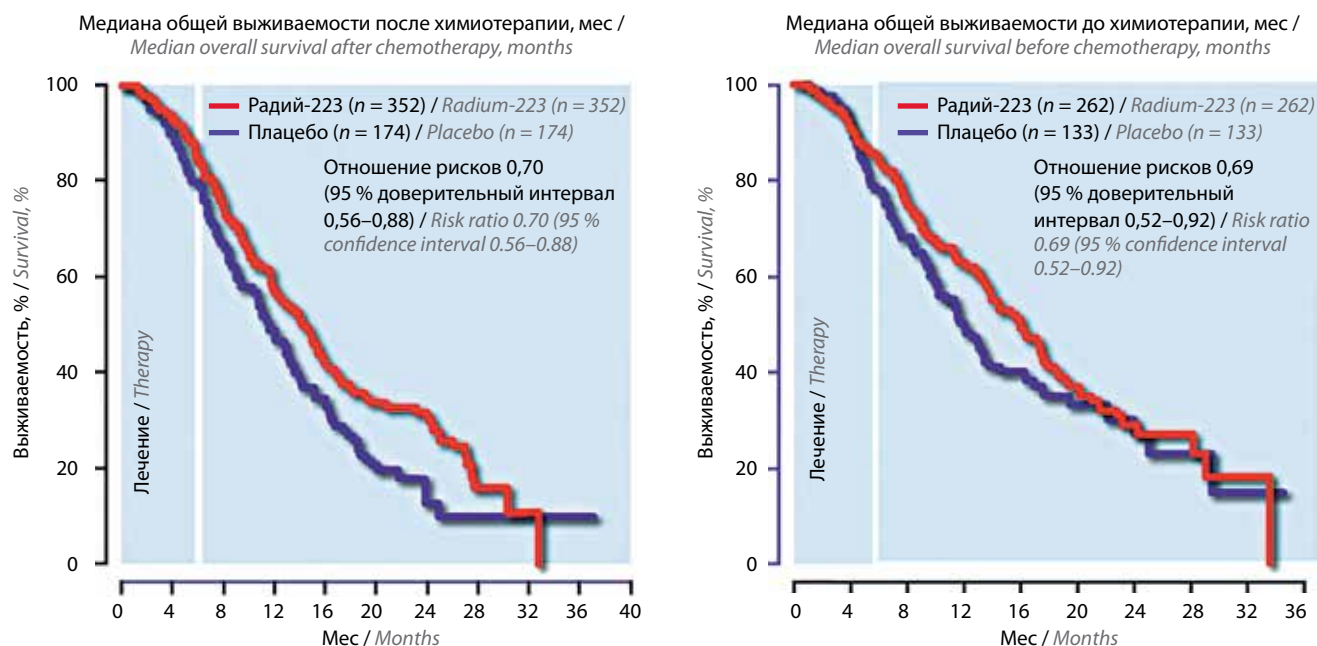


Рис. 6. Общая выживаемость больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в исследовании ALSYMPCA в зависимости от наличия/отсутствия предшествующей химиотерапии доцетакселом
Fig. 6. Overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the ALSYMPCA study depending on the presence/absence of previous docetaxel therapy

Несмотря на некоторую тенденцию к учащению гематологических НЯ в подгруппе предшествующей химиотерапии доцетакселом, в целом НЯ III–IV степени тяжести наблюдались нечасто, в том числе у пациентов с химиотерапией в анамнезе [21].

Возможность назначения химиотерапии после радия-223

Не менее важным представляется вопрос о безопасности применения химиотерапии доцетакселом после терапии Ra-223. По данным анализа О. Sartor и соавт. (2016), после участия в исследовании ALSYMPCA 23 % пациентов в группе Ra-223 и 21 % в группе плацебо назначили химиотерапию, из них большинство получали еще и предшествующую химиотерапию доцетакселом (61 и 58 % в группе Ra-223 и плацебо соответственно). Важно отметить, что большинство (79 %) пациентов из группы Ra-223, которым проводилась последующая химиотерапия доцетакселом, получили все 6 запланированных стандартом лечения введений Ra-223. Среди применявшихся после завершения исследования ALSYMPCA химиотерапевтических агентов преобладал доцетаксел (70 % в группе Ra-223 и 72 % в группе плацебо). В результате исследования было продемонстрировано, что терапия Ra-223 не оказала отрицательного влияния на продолжительность химиотерапии доцетакселом. Медиана времени от начала лечения доцетакселом до окончания последнего курса составила 5,8 мес в группе Ra-223 и 4,9 мес

в группе плацебо. После начала химиотерапии гематологические показатели у пациентов, получавших ранее Ra-223 и плацебо, были сходными между собой. Предшествующая терапия Ra-223 не приводила к усугублению гематологической токсичности при последующей химиотерапии. Химиотерапия после лечения Ra-223 возможна и, по-видимому, обладает приемлемым профилем безопасности [22].

Отдаленные результаты исследования ALSYMPCA

Результаты лечения больных в исследовании ALSYMPCA через 3 года наблюдения были проанализированы в работе С. Parker и соавт. (2015) от даты 1-й инъекции Ra-223 последнему пациенту. Завершили 3-летний период наблюдения 48 (12 %) из 405 больных, получавших Ra-223, и 12 (7 %) из 167 пациентов группы плацебо. Связанных с введением Ra-223 гематологических опухолей и миелодиспластических синдромов не зарегистрировано. В группе Ra-223 через 16 мес после последней инъекции был отмечен 1 случай апластической анемии, возможно связанный с препаратом. За 3 года наблюдения другие злокачественные опухоли (гистологически не связанные с РПЖ) были выявлены у 4 пациентов из группы Ra-223 и у 3 больных, получавших плацебо. НЯ в период последующего наблюдения отмечали редко (<4 %). В группе Ra-223 было зарегистрировано 4 летальных исхода в течение 2 лет после начала терапии, что, по мнению

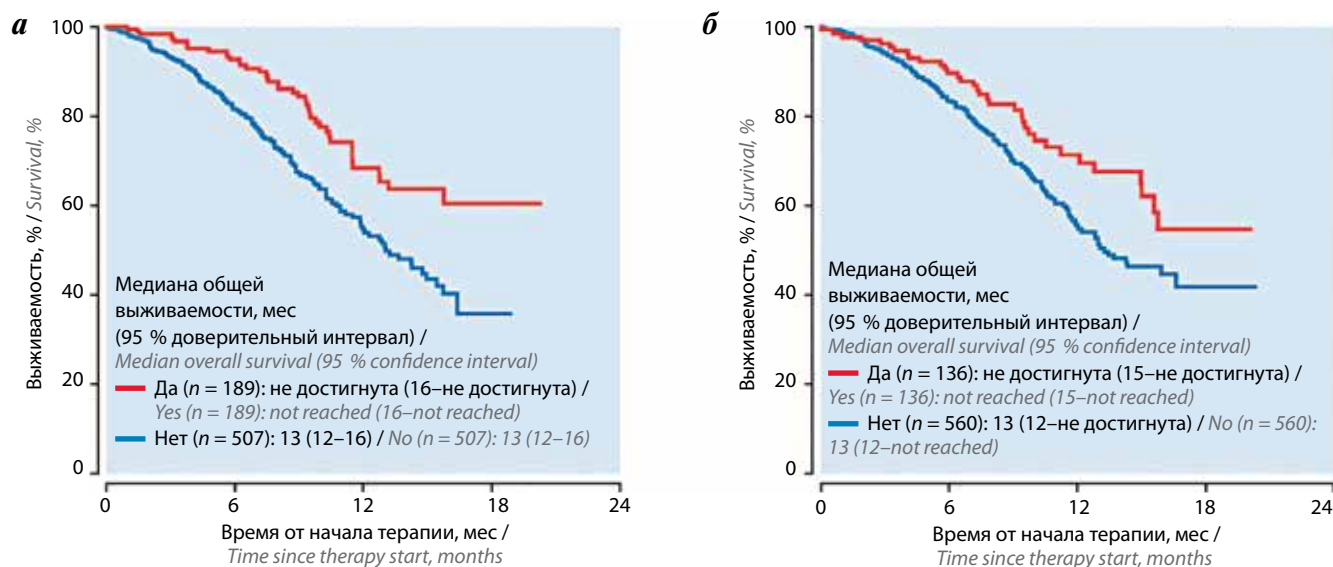


Рис. 7. Общая выживаемость больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости при терапии радием-223 в монорежиме и в комбинации с абиратероном/энзалутамидом (а) или деносумабом (б)

Fig. 7. Overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and skeletal metastases for radium-223 monotherapy and radium-223 in combination with abiraterone/enzalutamide (a) or denosumab (b)

исследователей, возможно, связано с лечением. Данный анализ не выявил новых НЯ, ассоциированных с терапией Ra-223. В целом можно говорить о том, что Ra-223 хорошо переносится больными КРРПЖ с метастазами в кости и не оказывает длительного влияния на миелопоэз [23].

Результаты программ раннего доступа

В рамках Американской программы раннего доступа (USEAP) было проведено проспективное многоцентровое исследование, в котором 184 больных КРРПЖ с симптоматическими костными метастазами получали лечение Ra-223. Допускалась сопутствующая химиотерапия, а также терапия абиратероном и энзалутамидом. Первичными конечными точками USEAP были безопасность, качество жизни и проявления болей в костях. Медиана числа полученных инъекций в USEAP составила 5, все 6 инъекций получили 44 % больных. Начиная с 3-го введения Ra-223 более чем у 40 % пациентов наблюдалось уменьшение болевого синдрома. Профиль безопасности Ra-223 в USEAP был сопоставим с таковым в ALSYMPCA. Основными НЯ были анемия (23 %), усталость (21 %), диарея (14 %) и тошнота (12 %) [24]. Профиль безопасности при сопутствующем применении абиратерона/энзалутамида был сопоставим с таковым у пациентов в целом [25]. В USEAP медиана ОВ больных была выше, чем в регистрационном исследовании и составила 17,0 мес против 14,9 мес в ALSYMPCA, однако это не прямое сравнение [24]. Сочетанная терапия Ra-223 с абиратероном или энзалутамидом показала тенденцию к увеличению ОВ больных мКРРПЖ [25]. В связи с этим

можно предположить большую эффективность Ra-223 при сочетанном применении с другими препаратами.

F. Saad и соавт. (2016) представили результаты более крупной программы раннего доступа (iEAP), которая позволила провести многоцентровое проспективное исследование фазы IIIb по безопасности и эффективности Ra-223. В исследование вошли 696 пациентов, которые получали Ra-223 в стандартном режиме. Критерии включения и использовавшаяся терапия были сходными с таковыми в исследовании ALSYMPCA, но в отличие от него допускалось участие пациентов с бессимптомными метастазами. Также до включения в исследование часть пациентов помимо доцетаксела получали абиратерон (40 %) или энзалутамид (8 %). Одновременно с участием в исследовании пациенты могли принимать абиратерон (20 %), энзалутамид (5 %), деносумаб (20 %) и бисфосфонаты (19 %) как сопутствующую терапию. Больше половины (403 (58 %) из 696) пациентов получили все 6 запланированных инъекций Ra-223. Медиана ОВ больных, получавших лечение Ra-223, составила 16 мес. Как и в ALSYMPCA, число полученных инъекций прямо коррелировало с ОВ. Факторами благоприятного прогноза ОВ больных были исходный уровень щелочной фосфатазы ниже верхней границы нормы, уровень гемоглобина >10 г/дл, статус по шкале ECOG 0–1, отсутствие болевого синдрома или наличие слабой боли. ОВ пациентов, одновременно с Ra-223 получавших абиратерон и/или энзалутамид, а также деносумаб, была выше, чем у пациентов на монотерапии Ra-223 (рис. 7). НЯ наблюдались у 523 (71 %) пациентов, включенных в исследование. Тромбоцитопения любой степени тяжести отмечена менее

чем у 10 % больных. Одновременный прием абиратерона либо энзалутамида не был ассоциирован с увеличением токсичности. Перерывы в терапии из-за НЯ случились у 63 (9 %) пациентов. Связанные с лечением серьезные НЯ наблюдались в 34 (5 %) случаях. Таким образом, программа раннего доступа iEAP подтвердила результаты ALSYMPCA по эффективности и безопасности Ra-223 у больных КРРПЖ с костными метастазами. Добавление абиратерона и энзалутамида к терапии Ra-223 увеличивает ОВ больных, но не сопровождается повышением токсичности [26].

Заключение

Ra-223 достоверно увеличивает выживаемость больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости при умеренной токсичности, как показано в исследовании III фазы ALSYMPCA и подтверждено результатами программ раннего доступа. Терапия Ra-223 сопровождается улучшением качества жизни больных

и позволяет отсрочить наступление ухудшения качества жизни. Ra-223 — единственный препарат с доказанным в исследовании III фазы снижением риска компрессии спинного мозга в лечении КРРПЖ. ОВ больных продемонстрировала выраженную зависимость от числа полученных инъекций Ra-223, поэтому без необходимости нельзя сокращать продолжительность лечения. Ra-223 увеличивает ОВ у пациентов как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. Сочетание Ra-223 с абиратероном, энзалутамидом или деносумабом, по-видимому, является эффективным и безопасным, но необходимо дождаться результатов идущих исследований.

Таким образом, Ra-223 является терапией выбора у больных КРРПЖ с костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. Химиотерапия после лечения Ra-223 — возможная и удовлетворительно переносимая лечебная опция.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
3. Chi K.N., Bjartell A., Dearnaley D. et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009;56(4):594–605. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.027. PMID: 19560857.
4. Cancer of the Prostate — SEER Stat Fact Sheet. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
5. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology EAU, 2017. 146 p.
6. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
7. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350(16):1655–64. DOI: 10.1056/NEJMr030831. PMID: 15084698.
8. Oster G., Lamerato L., Glass A. et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013;21(12):3279–86. DOI: 10.1007/s00520-013-1887-3. PMID: 23884473.
9. Lien L.M., Tvedt B., Heinrich D. Treatment of castration-resistant prostate cancer and bone metastases with radium-223 dichloride. *Int J Urol Nurs* 2015;9(1):3–13. DOI: 10.1111/ijun.12059. PMID: 26097500.
10. Henriksen G., Bristol K., Bruland O.S. et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223) Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62(11):3120–5. PMID: 12036923.
11. Henriksen G., Fisher D.R., Roeske J.C. et al. Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice. *J Nucl Med* 2003;44(2):252–9. PMID: 12571218.
12. Cheetham P.J., Petrylak D.P. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology (Williston Park)* 2012;26(4):330–7. PMID: 22655525.
13. McDevitt M. R., Sgouros G., Finn R. D. et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1341–51. PMID: 9724387.
14. Liepe K. Alpharadin, a 223Ra-based alpha particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(12):1346–58. PMID: 19943206.
15. Porter A.T., McEwan A. J., Powe J.E. et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):805–13. PMID: 8478230.
16. Sartor O. Overview of samarium-153 lexidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004;6 (suppl 10):S3–12. PMID: 16985930.
17. Serafini A.N., Houston S.J., Resche I. et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1574–81. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1574. PMID: 9552068.

18. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
19. 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(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. PMID: 24836273.
20. Nilsson S., Cisko 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(5):868–74. DOI: 10.1093/annonc/mdw065. PMID: 26912557.
21. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. PMID: 25439694.
22. Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76(10):905–16. DOI: 10.1002/pros.23180. PMID: 27004570.
23. Parker C., Vogelzang N.J., Sartor O. et al. 3-year safety follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (Mets) from ALSYMPCA. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 7):abstr. 195. Proceedings of the Genitourinary Cancers Symposium.
24. Vogelzang N.J., Fernandez D.C., Morris M.J. et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U. S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 7):abstr. 247. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/141865-159>.
25. Sartor A.O. Prior and concurrent use of abiraterone and enzalutamide with Ra-223 in an expanded access setting. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 7):abstr. 253.
26. Saad F., Carles J., Gillesen 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(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5. PMID: 27473888.