

А.Д. КАПРИН^{1,2}, академик РАН, д.м.н., профессор, А.А. КОСТИН^{1,2}, д.м.н., Н.В. ВОРОБЬЕВ¹, к.м.н., С.В. ПОПОВ^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ РАДИЙ-223

БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Развитие резистентности к гормональной терапии и прогрессирование опухолевого процесса у больных раком предстательной железы ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. В статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности и безопасности, а также опыта применения в клинической практике радиоизотопного препарата радия-223 хлорида у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы без висцеральных метастазов. Показано, что терапия радия-223 хлоридом у данной категории больных приводит к увеличению общей выживаемости и времени до развития костных осложнений, а также характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, костные метастазы, радий-223, эффективность, безопасность, клиническая практика.

A.D. KAPRIN^{1,2}, A.A. KOSTIN^{1,2}, N.V. VOROBYEV¹, S.V. POPOV^{1,2}

¹ National Medical Research Radiological Center, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Russian Peoples' Friendship University

RADIUM-223 FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER WITH BONE METASTASES

The development of resistance to endocrine therapy and the tumor progression in patients with prostate cancer are associated with an unfavourable prognosis. The article presents a review of clinical trials of efficacy and safety, as well as the experience in using radioisotope radium-223 chloride in clinical practice in patients with castration-resistant prostate cancer with bone metastases without visceral metastases. It was shown that radium-223 chloride therapy in this category of patients leads to an increase in overall survival and time to the development of bone complications, and is characterized by good tolerability.

Keywords: prostate cancer, castration resistance, bone metastases, radium-223, efficacy, safety, clinical practice.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) принадлежит к числу наиболее распространенных злокачественных опухолей среди мужчин. В Российской Федерации в течение последнего времени наблюдается постоянное увеличение распространенности РПЖ, которая составила в 2016 г. 138,4 случая на 100 тыс. населения [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики данного заболевания и масштабное внедрение мониторинга уровня простатического специфического антигена (ПСА), смертность от РПЖ в России остается высокой. Высокие показатели заболеваемости и смертности обуславливают необходимость разработки эффективных методов лечения данного заболевания. Эффективность гормонального лечения распространенного РПЖ имеет временные ограничения, после чего наблюдается развитие резистентности к кастрации и прогрессирование заболевания, которое ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Диагноз кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ), согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, возможен в случаях регистрации трехкратного последовательного повышения уровня ПСА, определяемого с минимальным интервалом в 1 неделю, из них 2 должны быть на 50% больше надира при уровне ПСА

более 2 нг/мл. Такой диагноз правомочен также при появлении 2 или более новых костных метастатических очагов (по данным остеосцинтиграфии) или увеличении размеров измеряемых очагов в мягких тканях по критериям RECIST на фоне кастрационного уровня тестостерона сыворотки крови менее 1,7 нг/мл или 50 нг/дл [2].

У большинства больных КРРПЖ при помощи различных методов лучевой диагностики подтверждают наличие костных метастазов. Проникая в костную ткань, злокачественные клетки способны уменьшать прочность костей, что зачастую приводит к появлению болей, переломам и другим осложнениям, которые существенно ухудшают качество жизни мужчин. Известно, что костные метастазы являются основной причиной нетрудоспособности и смертности у больных КРРПЖ. Для преодоления резистентности к андрогенной блокаде были предложены различные методы, но вплоть до 2010 г. фактически только химиотерапия доцетакселом улучшала общую выживаемость больных с КРРПЖ по сравнению с митоксантроном. Среди всех пациентов, принимавших участие в исследовании TAX 327, процент проживших 1–3 года в группах лечения доцетакселом в режиме 1 раз в 3 недели и еженедельно составил 18,6 и 16,6% соответственно, в то время как в группе больных, получавших митоксантрон, только 13,5%. В данном исследовании медиана

общей выживаемости в группе больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели, оказалась достоверно выше, чем в группе митоксантрона, и составила 19,2 мес. против 16,3 мес. ($p = 0,004$) [3].

На сегодняшний день одобрены для применения при метастатическом КРРПЖ такие препараты, как кабазитацел, вакцина сипулеуцел-Т, абиратерон, энзалутамид и радий-223. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, опубликованным в 2017 г., вышеперечисленные препараты (за исключением кабазитацела) могут применяться перед и после терапии доцетакселом. При этом выбор препарата должен осуществляться индивидуально, с учетом сопутствующих заболеваний и распространенности опухолевого процесса, токсичности и доступности лекарственного средства [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА

В настоящее время в связи с определенными достижениями в области разработки лекарств направленного действия особый интерес представляет применение радиоизотопного препарата радия-223 хлорид у больных с костными метастазами при КРРПЖ без висцеральных метастазов. Радия хлорид испускает альфа-частицы и имеет период полураспада 11,4 дней. Удельная активность радия-223 составляет 1,9 МБ к/нг. Радиоактивный распад радия-223 до свинца-207 состоит из шести звеньев цепочки короткоживущих дочерних изотопов и сопровождается испусканием альфа-, бета- и гамма-частиц с разной вероятностью эмиссии и величиной энергии распада. Величина энергии альфа-излучения составляет 95,3% (диапазон энергии 5,0–7,5 МэВ), величина энергии бета-излучения – 3,6% (среднее значение энергии 0,445 и 0,492 МэВ), величина энергии гамма-излучения – 1,1% (диапазон энергии 0,01–1,27 МэВ). Характер распада и параметры периодов полураспада радия-223 демонстрирует *рисунок*.

Механизмом действия препарата радия-223 хлорид является его высокоэнергетическое влияние на очаги костного поражения α -частицами с ультракороткой длиной волны (<100 нм). Препарат радия-223 хлорид имити-

рует многочисленные особенности кальция, воздействуя на участки усиленного ремоделирования кости в костных метастазах и вокруг них, образуя комплексное соединение с минералом костной ткани – гидроксипатитом [5]. Высокое линейное значение энергии переноса α -частиц (80 кэВ/мкм) приводит к значительной частоте разрыва двухцепочечной молекулы ДНК, вызывая цитотоксический эффект. На моделях *in vivo* было показано дополнительное воздействие препарата на микроокружение опухоли, включая остеокласты и остеобласты, что способствовало его эффективности. Диапазон действия α -частиц радия хлорида менее 100 мкм (менее десяти диаметров клетки) минимизирует повреждение здоровых окружающих тканей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА

В 2004 г. впервые были представлены результаты первой фазы исследования эскалации дозы препарата радий-223 при костных метастазах [6]. Дозолимитирующей гематотоксичности при этом не наблюдали. Нейтропению 3-й степени и лейкопению отметили у трех пациентов. Регистрировали обратимую миелосупрессию с последующим полным восстановлением (с надиром через 2–4 недели после инъекции). Отмечена также зависимость миелосупрессии от дозы препарата. В ходе исследования наиболее часто регистрировали транзиторную диарею, боль в костях, включая феномен «вспышки», усталость, тошноту и рвоту. Препарат выводился в основном через гепатобилиарный тракт и кишечник. Обезболивающий эффект был достигнут у 52% пациентов после 7 дней терапии. Медиана выживаемости составила более 20 месяцев для всех пациентов. На основании таких обнадеживающих предварительных результатов были запланированы и проведены дальнейшие клинические исследования.

Изучение взаимосвязи дозы и обезболивающего действия препарата радий-223 было начато в 2005 г. [7]. 100 пациентов с КРРПЖ были рандомизированы в двойном слепом режиме и получали инъекции препарата радий-223. У 97% пациентов зарегистрировано по крайней мере одно нежелательное явление, а серьезные побочные эффекты отмечены почти в половине случаев. Выживаемость пациентов составила от 3 до 110 недель, с медианой 50 недель. При этом не отмечено зависимости выживаемости от дозы препарата.

Результаты ранних клинических исследований (2 фазы) эффективности и безопасности препарата радий-223 при КРРПЖ с метастазами в кости демонстрирует *таблица*.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом мультинациональном исследовании (фаза 3) ALSYMPCA наблюдали пациентов с гистологически подтвержденным и прогрессирующим КРРПЖ с наличием 2 и/или более костных метастазов, обнаруженных при остеосцинтиграфии (при отсутствии висцеральных метастазов). Результаты промежуточного анализа были представлены на Европейском междисциплинарном онкологическом конгрессе в 2011 г. в Стокгольме, проводили оценку эффективности (в том числе

Рисунок. Радиоактивный распад радия-223 (с характером распада и параметрами периодов полураспада)

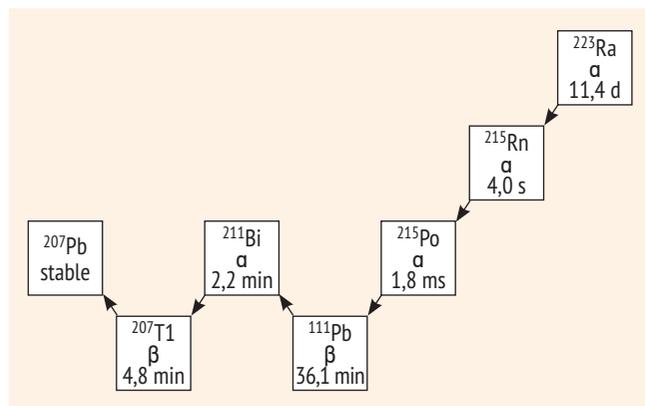


Таблица. Клинические исследования (фаза 2) эффективности и безопасности препарата радий-223 при КРРПЖ с метастазами в кости [8, с модиф.]

Исследователи и год публикации результатов	Цель исследования	Количество пациентов	Дозы и режимы применения	Основные гематологические нежелательные явления	Выводы
Parker C.C., Pascoe S., Chodacki A. et al., 2013 [9]	Эффективность и безопасность	122	3 внутривенные инъекции по 25, 50 или 80 кБк/кг с интервалом в 6 недель	У 14% – анемия	Хорошая переносимость; дозозависимое влияние на сывороточные маркеры активности КРРПЖ продемонстрировало, что контроль препарата над костными метастазами может влиять на исход РПЖ
Nilsson S., Strang P., Aksnes A.K. et al., 2012 [7]	Индекс боли	100	Однократная внутривенная инъекция по 5, 25, 50 или 100 кБк/кг	У 11% – анемия, у 15% снижение гемоглобина	Значительное уменьшение боли и снижение уровня костной щелочной фосфатазы
Nilsson S., Franzen L., Parker C. et al., 2007 [10]	Эффективность	64	4 внутривенные инъекции по 50 кБк/кг каждые 4 недели	У 1 пациента снижение гемоглобина, у 1 – снижение числа нейтрофилов, у 1 – снижение числа лейкоцитов	Положительная динамика уровней сывороточных маркеров костного метаболизма, медиана общей выживаемости увеличилась на 18,9 недель по сравнению с плацебо

и влияния на общую выживаемость) препарата радия-223 хлорид в комбинации со стандартной терапией по сравнению с плацебо [11]. В исследование включали больных с прогрессирующим, симптоматическим КРРПЖ, ранее получавших доцетаксел или имевших противопоказания к его применению. В исследовании ALSYMPCA под симптоматическим заболеванием подразумевали регулярное использование пациентом при боли в костях, обусловленной метастазами РПЖ, опиоидных или неопиоидных обезболивающих средств или применение дистанционной лучевой терапии в течение 12 недель, предшествующих лечению. Основной целью данного исследования было определение общей выживаемости. Дополнительными ключевыми целями были: определение времени до появления симптомов костных метастазов, изменения уровней ПСА и щелочной фосфатазы, а также исследование безопасности и оценка качества жизни. Пациентов слепым методом распределили в группы в соотношении 2:1 для 6 инъекций радия-223 (50 кБк/кг, внутривенно) один раз в месяц или плацебо. В период участия пациентов в исследовании некоторые из них на основании решения врача-исследователя получали кетоконазол, глюкокортикоиды, антиандрогены, эстрогены или дистанционную лучевую терапию. У 43% пациентов балл онкологической боли по шкале ВОЗ составил 1 (слабая боль, использовали неопиоидные анальгетики). Таким образом, значительная часть пациентов в исследовании ALSYMPCA с симптомами заболевания не использовала опиоиды. Кроме этого, 43% мужчин ранее не получали доцетаксел, следовательно, в рамках ALSYMPCA они оказались пациентами, первично получающими препарат для системной терапии.

За время исследования (с июня 2008 г. по февраль 2011 г.) в него были включены 922 больных (в группу радия-223 – 615, а в группу плацебо – 307). Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что применение препарата радия-223 хлорид привело к снижению риска смерти на 30% по сравнению с плацебо, а также достоверному увеличению общей выживаемости (14,9 мес. по сравнению с

11,3 мес. для плацебо). Следует отметить, что в группе больных, получавших препарат радий-223, патологические переломы костей, компрессия спинного мозга или необходимость в лучевой терапии возникали значительно позже (через 15,6 мес.), чем у пациентов контрольной группы (через 9,8 мес.). Таким образом, препарат радия-223 хлорид, по данным проведенного исследования, достоверно увеличивал время до развития первого костного осложнения. Данный препарат хорошо переносился, отмечена низкая частота встречаемости миелосупрессии 3–4-й степени (6% тромбоцитопении по сравнению с 2% в группе плацебо, 2% нейтропении по сравнению с 1% в группе плацебо) при его применении. Применение радия-223 хлорида позволило отсрочить появление боли в костях, привело к увеличению медианы времени до употребления опиоидов по сравнению с группой плацебо. Кроме этого, у значительно большего количества пациентов (25%), получавших радий-223, по сравнению с группой плацебо (16%) отмечено клинически значимое улучшение качества жизни (на основании функциональной оценки терапии РПЖ на 10 позиций и более) в период времени применения препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на то что эффективность и безопасность радия-223 хлорида были изучены в ряде клинических исследований, на сегодняшний день особый интерес представляют результаты применения данного препарата в рутинной клинической практике. Пациенты, которым может быть показана терапия этим препаратом, в условиях повседневной практики могут отличаться от участвующих в клинических исследованиях вследствие менее тщательного отбора, большей гетерогенности в диагностическом аспекте, а также по предшествовавшим методам лечения. Кроме этого, в условиях реальной клинической практики центры отличаются друг от друга по усло-

виям регистрации пациентов и оценке ответа во время, а также после терапии препаратом. Особую актуальность представляют также результаты визуализационных методов оценки ответа на лечение препаратом радия-223 хлорида, подтверждающих его эффективность у больных КРРПЖ с костными метастазами.

В связи с этим значительный интерес представляют недавно опубликованные результаты многоцентрового ретроспективного наблюдательного анализа опыта применения радия-223 хлорида в рутинной клинической практике трех центров Италии [12]. Пациенты получали данный препарат в период с августа 2013 г. по август 2016 г. По данным анализа, у пациентов с гистологическим диагнозом РПЖ, ранее перенесших хирургическое вмешательство или дистанционную лучевую терапию, которые стали устойчивыми к кастрации в соответствии с критериями рабочей группы рака простаты (PCWG2), имелись показания к назначению радия-223 хлорида. Пациенты получали 6 инъекций препарата радия-223 хлорид (55 кБк/кг) с интервалами в 4 недели, согласно рекомендациям. Основной целью исследования была оценка общей выживаемости. Вторичными целями исследования были оценка выживаемости без прогрессирования, болевого синдрома с использованием числовой рейтинговой шкалы (NRS), гематологических параметров, количества костных осложнений, ответа на лечение на основании уровня ПСА, щелочной фосфатазы и визуализационных методов исследования. Независимо от предшествующей химиотерапии таксанами все пациенты получали только радия-223 хлорид без какого-либо сопутствующего лечения, за исключением золедроновой кислоты, деносумаба или локальной лучевой терапии. Критериями исключения были наличие у пациентов гормонально-зависимых заболеваний, висцеральных метастазов или метастазов в лимфатические узлы более 3 см, отсутствие симптомов костных метастазов и ранее проведенное лечение радия-223 хлоридом. Данные были получены из трех центров с использованием стандартизированной формы отчета, которая содержала информацию о возрасте, весе и росте пациента, сопутствующих заболеваниях, проводимом лечении, а также об онкологическом анамнезе и линиях терапии до применения радия-223 хлорида. Через 2 месяца после окончания лечения радия-223 хлоридом оценивали следующие показатели: балл боли по числовой рейтинговой шкале (NRS), результаты визуализационных исследований, биохимические маркеры, время до первого прогрессирования заболевания, локализацию прогрессирования заболевания во время или после лечения, время возникновения и тип костного осложнения.

В общей сложности 83 пациентам с КРРПЖ было проведено лечение радия-223 хлоридом в трех центрах Италии. Средний возраст пациентов составил 75 лет (от 53 до 89 лет). Средний показатель наблюдения составил 176 ± 195 дней (в диапазоне 0–928 дней). 59 пациентов ранее получали различные виды терапии КРРПЖ. Сумма баллов по шкале Глисона составила 7 у 25, 8 – у 16, 9 – у 21 пациента. На момент анализа данных 9 из 83 пациентов еще проходили лечение препаратом. Тридцать три пациента

прекратили лечение: 12 из-за токсичности, 10 из-за прогрессирования заболевания, а 11 – по другим причинам (клиническое ухудшение, отзыв согласия). 41 пациенту проведены 6 инъекций препарата согласно рекомендациям. Ни у одного пациента не отмечено костного осложнения в период лечения. После лечения у 9 пациентов зарегистрированы костные осложнения. Среднее время до развития костного осложнения составило 247,6 дней (медиана – 240,5 дней). Таким образом, костные осложнения при терапии радия-223 хлоридом встречались редко, что соответствует литературным данным.

Проведенный анализ результатов применения радия-223 хлорида в рутинной клинической практике показал, что общая выживаемость пациентов с симптомами костных метастазов КРРПЖ, получавших данный препарат, оказалась выше (17,5 мес.), чем в исследовании ALSYMPCA (14,9 мес.), на 2,6 мес. Причинами такой разницы, по мнению исследователей, могут быть различные исходные характеристики между группами пациентов. Например, некоторые из пациентов, возможно, имели низкие показатели бремени болезни в период начала лечения, что обуславливало большую продолжительность жизни на исходном уровне по сравнению с пациентами, принимавшими участие в исследовании ALSYMPCA. Мультивариантный анализ данных показал, что общая выживаемость существенно увеличивалась в зависимости от количества инъекций радия-223 хлорида, что соответствует литературным данным о более высоком значении данного параметра у пациентов, прошедших полный курс терапии. Анализ баллов по числовой рейтинговой шкале (NRS) подтвердил способность радия-223 хлорида прогрессивно уменьшать боль в костях с каждой инъекцией препарата. Показатель общей выживаемости также был связан с баллами боли числовой рейтинговой шкалы (NRS). У пациентов с исходно низкой интенсивностью боли, прошедших полный курс терапии радия-223 хлоридом, показатель общей выживаемости оказался выше, что также соответствует литературным данным. По данным проведенного анализа, медиана общей выживаемости оказалась больше у пациентов с исходными концентрациями щелочной фосфатазы ниже верхней границы нормы, гемоглобина 10 г/дл и более. При этом пациенты с более низкими уровнями щелочной фосфатазы (<220 против ≥ 220 Ед/л) имели лучшие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Поэтому для улучшения результатов лечения, по мнению исследователей, назначать радия-223 хлорид целесообразно как можно раньше, с учетом уровня щелочной фосфатазы.

Профиль безопасности терапии радия-223 хлоридом, по данным проведенного анализа, оказался благоприятным с точки зрения как гематологической, так и негематологической токсичности. Проявлениями негематологической токсичности оказались: астения (7 случаев), тошнота (5 случаев), анорексия (3 случая) и диарея (3 случая). Все случаи анорексии и диареи у 1 пациента были отнесены к 3-й степени тяжести. Наиболее распространенным проявлением гематологической токсичности была анемия (в 149 случаях; 8 из них – 3-й степени тяжести). Все остальные

гематологические нежелательные явления отнесены ко 2-й степени тяжести (4 – тромбоцитопении, 13 – лейкопении и 3 – нейтропении). Пациентам с анемией 2–3 степени тяжести проводили переливание крови. Недостаточность костного мозга отмечена у 2 пациентов. Необходимо отметить, что при анализе не было обнаружено достоверных корреляций между токсичностью и количеством инъекций препарата, токсичностью и возрастом пациентов, токсичностью и тяжестью поражения костей. Серьезных нежелательных явлений во время лечения препаратом не отмечено. Таким образом, терапия радия-223 хлоридом хорошо переносилась и имела низкий профиль токсичности у пациентов данной категории.

Для повышения эффективности терапии радия-223 хлоридом, по мнению исследователей, важен правильный и своевременный отбор пациентов. Отобранные в соответствии со строгими критериями пациенты имеют больше шансов завершить полный курс лечения. Таким образом, препарат радия-223 хлорид, вероятно, следует использовать сразу после диагностики кастрационной резистентности РПЖ с симптомами метастазов в кости.

В настоящее время отсутствуют научные исследования, посвященные изучению роли визуализационных методов исследования в оценке ответа на лечение радия-223 хлоридом. Одним из возможных методов диагностики состояния костей является их сканирование с использованием позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с холином или 18F-фтордезоксиглюкозой. В проведенном анализе исследование костей при помощи ПЭТ/КТ выполняли перед и после терапии радия-223 хлоридом для определения ответа на лечение. При этом статистически значимых различий в количестве очагов до и после терапии выявлено не было.

Следует отметить, что исследователи регистрировали значительное снижение уровня щелочной фосфатазы после терапии радия-223 хлоридом. Данный факт, по их мнению, позволяет относить щелочную фосфатазу к ключевым маркерам восстановления костной ткани при метастатическом их поражении, полезным для оценки клинического течения во время терапии этим препара-

том. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для изучения роли щелочной фосфатазы в качестве биомаркера при терапии радия-223 хлоридом.

Необходимо отметить, что, по данным проведенного анализа, ни один из исследованных показателей (инициальный уровень кальция, уровни ПСА, ЛДГ и др.) не имел существенного прогностического значения для оценки ответа на лечение радия-223 хлоридом. У большинства пациентов (87%) значения ПСА увеличивались по сравнению с исходными уровнями при терапии радия-223 хлоридом. Не было отмечено также значительной корреляции между уровнем ПСА и общей выживаемостью. По данным мультивариантного анализа, единственным значимым параметром оказалось количество инъекций препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время терапия радия-223 хлоридом является эффективным методом лечения пациентов с КРРПЖ с симптомами метастазов в кости и без висцеральных метастазов как до, так и после химиотерапии. Определено, что такая терапия увеличивает общую выживаемость и время до развития костного осложнения, а также характеризуется хорошей переносимостью, в том числе приемлемой частотой гематологических и негематологических нежелательных явлений. Полный курс терапии, состоящий из 6 инъекций радия-223 хлорида, обеспечивает увеличение общей выживаемости и приводит к уменьшению болевых ощущений в костях у данной категории пациентов. В настоящее время окончательно не достигнут консенсус относительно оптимального места радия-223 хлорида в ряду различных методов лечения КРРПЖ. В связи с этим необходимость проведения в дальнейшем рандомизированных исследований для определения последовательности применения радия-223 хлорида в лечении КРРПЖ с костными метастазами не вызывает сомнений.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. / Edited by Kaprin A, Starinsky VV, Petrova GV. Status of oncological care for the population of Russia in 2016. Moscow: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, 2017. 236 p.
2. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology EAU, 2017. 146 p.
3. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 242–245.
4. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости. *Онкоурология*, 2017, 13(3): 140–147. / Matveev VB, Markova AS. Radium-223 in the treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Onkourologiya*, 2017, 13 (3): 140–147.
5. Wissing MD, van Leeuwen FW, van der Pluijm G, Gelderblom H. Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(21): 5822–5827.
6. Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(12): 4451–4459.
7. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2012, 48(5): 678–686.
8. Shore ND. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective. *Urology*, 2015 Apr, 85(4): 717–724.
9. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan-Tear CG et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2013 Feb, 63(2): 189–197.
10. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*, 2007 Jul, 8(7): 587–594.
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossá SD et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013 Jul, 18, 369(3): 213–223.
12. Boni G, Mazzarri S, Cianci C, Galli L, Farnesi A, Borsatti E et al. 223Ra-chloride therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases: Real-world experience. *Tumori*, 2018, 4: 1–9. doi: 10.1177/0300891618765571.