

# Эффективность и безопасность применения радия-223 в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

**И.Г. Русаков**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru

**А.А. Грицкевич**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru

**Т.П. Байтман**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru

**С.В. Мишугин**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

## Резюме

Метастазы в кости развиваются у большинства больных раком предстательной железы (РПЖ) как закономерный этап течения болезни. Костная система представляет собой наиболее типичное и в большинстве случаев единственное место метастазирования РПЖ. Вовлечение костей – ключевое событие, поскольку оно связано со снижением продолжительности жизни и ухудшением прогноза, например костными осложнениями (включая необходимость хирургического вмешательства или паллиативной лучевой терапии, патологический перелом и компрессию спинного мозга), что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов.

Проблема принятия терапевтических решений при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРРПЖ) не решена. В последние годы было разработано несколько терапевтических вариантов, значительно повышающих выживаемость пациентов с мКРРПЖ. Наличие нескольких активных агентов предоставляет онкологам беспрецедентную возможность адаптировать свой выбор к клиническим характеристикам каждого пациента, к каждой линии лечения, но в то же время создает проблему определения оптимальной терапевтической последовательности для отдельного больного. В России радий-223 одобрен для пациентов без висцерального поражения с метастазами в кости. Он может быть назначен пациентам с метастазами в лимфатические узлы и пациентам с массивным костным метастатическим поражением, если им противопоказаны другие препараты, однако применение радия-223 оптимально при поражении костей и хороших резервных возможностях костного мозга.

Вследствие эволюции стратегии лечения, сложности процесса оценки динамики лечения и вариабельности клинических аспектов заболевания мультидисциплинарный подход приобретает сегодня первостепенное значение.

**Ключевые слова:** альфа-частицы, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак, радий-223, костные метастазы, радиофармпрепарат

**Для цитирования:** Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В. Эффективность и безопасность применения радия-223 в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Медицинский совет.* 2020;(20):70–82. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-70-82.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficiency and safety of radium-223 in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer

**Igor G. Rusakov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Alexander A. Gritskovich**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru

**Tatiana P. Baitman**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru

**Sergey V. Mishugin**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

<sup>1</sup> City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11<sup>ya</sup> Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

<sup>2</sup> Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Bone metastases often develop in patients with prostate cancer (PC) as a natural stage in the course of the disease. The skeletal system is the most typical and sometimes even the only site of metastatic prostate cancer. The involvement of bones is a cause of reduced life expectancy and a strong prognostic factor for adverse events, such as bone complications (including the pain requiring surgery or palliative radiation therapy, pathologic fractures and spinal cord compression), resulting in a significant decrease in the quality of life.

The model of therapeutic decision-making in metastatic castration-resistant PC (mCRPC) is still an unsolved problem. Several therapeutic options have been developed recently, that has significantly improved the survival of patients with mCRPC. The presence of multiple active agents provides oncologists with an unprecedented opportunity to tailor their choices to the clinical characteristics of each patient and to each line of treatment, but at the same time it creates the challenge of determining the optimal therapeutic sequence for the individual patient.

In Russia, radium-223 is approved for patients having bone metastases and no visceral metastases. It can be assigned to patients with lymph node metastases and patients with bulky bone metastases if other drugs are contraindicated to them. However, the use of radium-223 is most preferable if a patient has bone metastases and good bone marrow reserve.

Due to the evolution of treatment strategies, the complexity of the process of assessing the dynamics of treatment and the variability of the clinical aspects of the disease, a multidisciplinary approach becomes of great importance today.

**Keywords:** alpha-particles, prostate cancer, castration-resistant cancer, radium-223, bone metastases, radiopharmaceutical

**For citation:** Rusakov I.G., Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V. Efficacy and safety of radium-223 in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):70–82. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-70-82.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В России РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Так, в 2018 г. РПЖ занял второе место (14,9%) после опухолей легких по распространенности у мужчин. В структуре заболеваемости обоих полов РПЖ располагался на пятом месте – 6,8%. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 41,5 на 100 000 мужчин. В РФ рост заболеваемости за последние 10 лет составил +57,9%: в 2018 г. РПЖ впервые выявлен у 42 518 мужчин, тогда как в 2008 г. этот показатель составил 22 129. Возросла и смертность от этого заболевания (в 2008 г. – 9 452, в 2018 г. – уже 13 007 случаев). Несмотря на значительное увеличение числа больных ранними формами РПЖ, 40% пациентов на период выявления заболевания имеют местнораспространенные и метастатические формы. Ввиду высокого распространения нелокализованных форм РПЖ, летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования, в 2019 г. составившая 7,3%, свидетельствует об относительно эффективном влиянии лекарственного лечения на данную популяцию больных [1, 2].

В настоящее время в ряде стран на момент постановки диагноза до 85% больных имеют локализованный опухолевый процесс, однако в 40% случаев наблюдается его генерализация [3]. Несмотря на высокую эффективность радикальной простатэктомии (РПЭ), дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и брахитерапии, примерно у 35% больных, прошедших лечение этими методами, впоследствии имеет место отдаленное метастазирование, что по современным стандартам является показанием к андрогенной депривационной терапии (АДТ). Закономерным исходом длительной АДТ является развитие кастрационной резистентности и прогрессии заболевания, что приводит к мКРРПЖ [4]. Костная ткань является основной мишенью метастазирования РПЖ, частота вторичного поражения костей скелета достигает 90% случаев мРПЖ [5, 6]. Несмотря на относительно высокую общую выживаемость (ОВ) после радикальных методов лечения РПЖ, составляющую порядка 10 лет, для пациентов с мРПЖ пятилетняя выживаемость не превышает 30% [7, 8]. Для лечения метастазов РПЖ такой локализации разработаны и внедрены в клиническую практику несколько классов препаратов, основной терапевтической мишенью которых является

костная ткань. Большинство из них обладают доказанными поддерживающими или паллиативными свойствами. Радий-223 дихлорид, первый из радиофармпрепаратов (РФП), показавших эффективность не только в симптоматической, но и в патогенетической терапии мКРРПЖ, сохраняет значимые позиции и сегодня [9].

## ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ МКРРПЖ

Стандартные подходы к первичному лечению больных мРПЖ включают гормональную терапию агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аЛГРГ) или комбинацию аЛГРГ и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада (МАБ)). После прогрессирования заболевания и перехода на вторую линию терапии мРПЖ рекомендуется продолжение терапии аЛГРГ, т. к. их отмена может привести к повышению уровня андрогенов в крови и последующему росту опухоли. Продолжение АДТ приводит к незначительному увеличению выживаемости таких пациентов (с 2 до 6 мес.) [10].

Новые терапевтические агенты, вошедшие в клиническую практику в начале XXI в. и значительно улучшившие показатель ОВ, кардинально изменили подход к лечению пациентов с мКРРПЖ. Помимо радионуклидной терапии хлоридом Ra-223, в настоящее время имеется несколько подходов для терапии мКРРПЖ, также показавших свою эффективность в рандомизированных исследованиях III фазы:

- воздействие на андрогенную стимуляцию (абиратерона ацетат (15,8 мес. против 11,2 мес.,  $p < 0,0001$  после предшествующей цитотоксической терапии доцетакселом и 34,7 мес. против 30,3 мес.,  $p = 0,0033$  без ранее проводимой химиотерапии); энзалутамид (32,4 мес. против 30,2 мес.,  $p < 0,001$ );
- цитотоксическая терапия препаратами из группы таксанов (доцетаксел (18,9 мес. против 16,4 мес.,  $p = 0,009$ ), кабазитаксел (15,1 мес. против 12,7 мес.,  $p = 0,0001$ );
- иммунотерапия (Сипулейцел-Т<sup>1</sup> (25,8 мес. против 21,7 мес.,  $p = 0,3$ );
- другие эндокринные методы, которые применялись ранее и применяются в настоящее время в отдельных случаях.

В целом эти варианты терапии не сравнивали друг с другом в крупных рандомизированных исследованиях, и правильная последовательность выбора методов требует

<sup>1</sup> Не зарегистрирован в РФ.

учета таких факторов, как степень распространенности опухолевого процесса, органы поражения; также важны способ и частота введения препарата, побочные эффекты, соматический статус пациента, стоимость препаратов, их страховое обеспечение и предпочтения пациентов [6].

Доцетаксел стал первым лекарственным средством, продемонстрировавшим значительное преимущество перед митоксантроном в увеличении ОВ у пациентов с мКРРПЖ [11]. Другие методы лечения долго не получали одобрения, однако в 2010 г. новый таксан, кабазитаксел, позволил достичь повышения ОВ у пациентов, ранее получавших лечение доцетакселом [12]. Более того, новая генерация антиандроенов, таких как абиратерона ацетат и энзалутамид, продемонстрировала преимущества в ОВ как у пациентов, не получавших лечение, так и у пациентов, предварительно получавших доцетаксел [13–16]. Было доказано, что инновационный РФП радий-223 повышает выживаемость у пациентов с мКРРПЖ независимо от предшествующего лечения доцетакселом [17]. Современные гормональные препараты и радий-223 более предпочтительны, чем цитотоксические препараты, ввиду большего спектра нежелательных побочных эффектов последних. Разнообразие современных агентов, используемых в лечении мКРРПЖ, и последовательное их применение позволяют достигать более высокой ОВ. К сожалению, эффективность новых методов терапии снижается при более позднем использовании в случае прогрессирования мКРРПЖ, когда пациенты подвергаются воздействию других агентов, а также при предшествующем лечении других типов опухолей при наличии потенциальных механизмов перекрестной резистентности [18–20]. Несмотря на трудности в определении оптимальной терапевтической последовательности для конкретного пациента, наличие нескольких эффективных препаратов обеспечивает персонализацию терапии на каждом этапе лечения [21, 22].

## РАДИЙ-223

Радий-223 представляет собой таргетный РФП, альфа-излучающий изотоп щелочноземельного металла радия. Его период полураспада составляет 11,4 дня, что дает достаточно широкие временные интервалы для транспортировки препарата. При распаде происходит излучение четырех высокоэнергетических альфа-частиц (два протона и два нейтрона) на коротких расстояниях, что обеспечивает меньшее, чем при бета-излучении, повреждение соседних структур [23, 24]. Альфа-частицы, в отличие от бета-частиц, формируют двухцепочечные разрывы ДНК, которые гораздо труднее восстановить, а также обладают высокой энергией и создают плотную ионизацию в тканях, в которые входят. Итогом распада радия-223 является получение стабильного изотопа свинца. Исследования *in vitro* показали, что радий-223 дихлорид в концентрации 400–1600 Бк/мл ингибирует дифференцировку остеобластов и остеокластов, тогда как более низкие концентрации оказывают стимулирующее влияние на активность остеобластов. Кроме того, в мышинной

модели радий-223 уменьшал остеолит на 56% [25]. Став третьим эффективным РФП, предложенным для анальгетической терапии мКРРПЖ, радий-223, в отличие от самария-153 и стронция-89, показал не только клиническую пользу в отношении болевого синдрома, но и лечебный эффект, увеличивая ОВ [26].

Радий-223, обладающий свойствами кальциевого миметика, применяют и в диагностических целях в качестве «костно-поискового радионуклида». Препарат внедряется в кристаллы гидроксиапатита, фокусируется избирательно на активных участках ремоделирования, т. е. преимущественно на метастазах в кости. Обладая благоприятным биораспределением, вещество демонстрирует низкие концентрации (15%) в кровотоке уже через 15 мин после внутривенного введения, а через сутки 99% его концентрируется в костях. Экскреция происходит в основном через кишечник, лишь 5% выводится с мочой, что минимизирует токсичное воздействие на почки [24].

## ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИЯ-223

Хорошие показатели безопасности и эффективности радия-223 по данным I (доза 46–250 кБк/кг переносилась без выраженной гематологической токсичности) и II (отсутствие выраженных побочных эффектов и положительная динамика в анальгетической терапии при симптоматических метастазах) фазы клинических испытаний позволили в 2008 г. инициировать III фазу клинических исследований – рандомизированное двойное слепое исследование ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer), в котором сравнивались эффективность и безопасность радия-223 против плацебо у больных с мКРРПЖ [27–29]. В исследовании приняли участие 921 пациент с мКРРПЖ и манифестирующими костными метастазами, рандомизированные на группу получающих шесть инъекций радия-223 и на группу плацебо на фоне стандартной сопроводительной АДТ. Итоговый анализ показал, что применение радия-223 было связано с лучшей ОВ и снижением риска смерти на 30% по сравнению с плацебо. Все основные вторичные конечные точки эффективности были значимыми с преимуществом лечения радием-223 [17, 30]. Дальнейшее наблюдение подтвердило улучшение ОВ (преимущество в медиане ОВ составило 3,6 мес.) независимо от предыдущего использования доцетаксела и увеличение времени до первого костного осложнения (КО) (переломы, потребность в ДЛТ, компрессия спинного мозга). ОВ была значительно выше у пациентов, получивших не менее 5 (из 6 возможных) инъекций радия-223. Медиана ОВ после 5–6 инъекций составила 17,9 мес., после 1–4 инъекций – 6,2 мес. ( $\Delta$  11,7 мес.;  $p < 0,0001$ ) [31]. Показатели общего состояния пациентов (оценивались с помощью шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)) также были лучше у представителей первой группы [32]. Анализ качества жизни, проведенный по протоколу исследования ALSYMPCA Европейской группой оценки качества жизни (EQ-5D) и группой

функциональной оценки лечения РПЖ (FACT-P), выявил более медленное с течением времени снижение качества жизни и значимое увеличение индекса FACT-P [33, 34].

Потребность в изучении когорты пациентов, получавших вторую линию гормональной терапии мКРПЖ, обусловила проведение исследования IIIb-фазы, в которое с 22 июля 2012 г. по 19 декабря 2013 г. вошло 839 пациентов. 418 (60%) ранее получали доцетаксел, 277 (40%) – абиратерона ацетат, 56 (8%) – энзалутамид; 58 (8%) – бисфосфонаты, 30 (4%) – деносуаб. Все шесть запланированных инъекций были выполнены у 403 (58%) из 696 пациентов, прекращение или задержка очередного введения отмечены у 72 (10%) больных, основной причиной которых были побочные эффекты разных степеней, наблюдаемые у 75% больных. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4-й степени были анемия у 5%, тромбоцитопения – у 2%, нейтропения – у 1%, лейкопения – у 1%, боли в костях – у 4%, боли в спине и компрессия спинного мозга – у 3%. ОВ была наибольшей в группе больных, получавших радий-223 совместно с абиратероном, энзалутамидом или двумя этими препаратами, особенно у больных, ранее не получавших вторую линию гормональной терапии [35]. При этом ОВ пациентов, получавших радий-223, была достоверно выше, чем в группе плацебо, независимо от применения доцетаксела до терапии РФП (средняя ОВ в подгруппе принимавших доцетаксел составила 14,4 мес., у непринимавших доцетаксел – 16,1 мес.) [31].

Исследования F. Saad et al. и A.O. Sartor et al., выполненные в рамках Американских программ раннего доступа (USEAP и iEAP), также подтверждают клиническую эффективность радия-223. В работе F. Saad et al. у 184 пациентов с более ранним назначением изотопа удалось провести больше циклов терапии радием-223, что подтверждает гипотезу о позднем начале применения радия-223 как предикторе снижения продолжительности эффективного лечения [36]. В USEAP медиана ОВ была выше, чем в ALSYMPCA, составив 17 мес. против 14,9 мес. в регистрационном исследовании, однако это не прямое сравнение [37]. Медиана ОВ больных, получавших лечение радием-223, составила 16 мес. ОВ была достоверно выше у пациентов с высокими показателями ECOG, без болевого синдрома и с низким уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) [38]. Более того, авторы предположили, что пациенты с минимальным метастатическим процессом и/или с ранним назначением радия-223 в общей стратегии лечения с большей вероятностью завершат шесть циклов лечения [36].

В 2020 г. S.K. Badrising et al. опубликовали результаты проспективного регистра клинической практики ROTOR с участием 300 пациентов в Голландии. У мужчин, получавших радий-223, отмечалось увеличение ОВ при благоприятном профиле безопасности. Данные регистра ROTOR свидетельствуют о том, что терапия радием-223 способствует сохранению качества жизни у мужчин с мКРПЖ и метастазами в кости, не позволяя боли прогрессировать [39].

## ИССЛЕДОВАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ РАДИЯ-223. БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Помимо эффективности радия-223 в борьбе с метастатическим поражением костей, исследование ALSYMPCA выявило еще одну важную особенность препарата – его благоприятный профиль токсичности. Заключительный долгосрочный анализ безопасности ALSYMPCA подтвердил низкую частоту миелосупрессии и показал, что пациенты в целом хорошо переносят лечение [17, 40, 41].

A. Leisser et al. в 2018 г. обратили внимание на то, что участники исследования ALSYMPCA обладали нормальной кроветворной функцией до начала терапии радием-223, и оценили 54 клинических случая аналогичного лечения при исходно сниженном гемопозе. В статье ретроспективно проанализированы исходные параметры, позволяющие с наибольшей вероятностью предсказать развитие гематотоксических побочных эффектов радия-223. Исследователи пришли к выводу, что нарушение исходного гемопоза, определяемое низким уровнем гемоглобина (Hb) и низким количеством тромбоцитов (PLT), ведет к более высокой вероятности возникновения нежелательных побочных эффектов (НПЭ) и ухудшению ОВ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Hb. Как бы то ни было, авторам не удалось ответить на вопрос, зависит ли более высокая вероятность НПЭ исключительно от терапевтического агента или она связана с более агрессивным течением заболевания [42]. R.R. McKay et al. несколько ранее также показали, что уровни Hb и количество лейкоцитов, превышавших нижнюю границу нормального диапазона, были факторами, связанными с завершением терапии и ее более благоприятным исходом [43].

Полученные результаты позволили предположить, что дихлорид радия-223 также безопасен для совместного использования с другими противоопухолевыми препаратами. Первоначальные результаты относительно одновременного приема дихлорида радия-223 с доцетакселом или АДТ казались многообещающими с точки зрения переносимости и безопасности сопутствующей терапии [35, 44, 45]. Тем не менее предварительные данные продолжающегося двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы мКРПЖ, сравнивающего дихлорид радия-223 с плацебо (оба препарата применялись в комбинации с абиратероном и преднизолоном), показали, что комбинированная терапия чаще связана с повышенным риском смерти и переломов. На основании этих результатов Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) в 2018 г. рекомендовало ограничить использование дихлорида радия-223 с абиратероном и преднизолоном в комбинированной терапии<sup>2</sup> Рекомендации по мерам предосторожности, связанные с

<sup>2</sup> EMA Restricts Use of Prostate Cancer Medicine Xofigo. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>; Prostate Cancer Medicine Xofigo Must Not Be Used with Zytiga and Prednisone/Prednisolone. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prostate-cancer-medicine-xofigo-must-not-be-used-zytiga-prednisoneprednisolone>; Xofigo. European Medicines Agency. Overview, Key Facts, All Documents. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xofigo>.

безопасностью применения препарата в комбинированной терапии, также были соответственно обновлены FDA<sup>3</sup>. Как бы то ни было, не все представители научного сообщества согласны с этим решением [46].

Одно из последних на данный момент исследований профиля токсичности радия-223 выполнено T.G. Soldatos et al. в 2019 г. Проведен ретроспективный анализ случаев 1 563 пациентов, данные которых были получены из отчетов FDA о побочных эффектах радия-223 в монотерапии и в сочетании с абиратероном и преднизолоном. Подтверждено, что дихлорид радия-223 вызывает преимущественно осложнения со стороны гемопоэза, и его профиль безопасности при приеме вместе с другими лекарствами может отличаться. Наиболее часто радий-223 комбинировали с АДТ (197 (36,3%) из 542 случаев комбинированной терапии), среди прочих препаратов – преимущественно глюкокортикоиды, опиоиды и другие анальгетики, а также бисфосфонаты. Несмотря на недостатки подобного сравнения, нельзя не признать, что число осложнений, в т. ч. специфичных для радия-223, было выше во второй группе [9].

CAPRI (CAstration-resistant Prostate cancer Registry) – обсервационное многоцентровое когортное исследование реальной клинической практики, проводившееся в 2014–2018 гг., включавшее 3 616 больных мКРРПЖ, 285 (8%) из которых получали лечение радием-223. 29 (10%) пациентов получали радий в качестве первой линии терапии, 106 (37%) – в качестве второй линии: 22 (8%) после доцетаксела и 84 (29%) после АДТ. 106 (53%) участников исследования проходили лечение радием в качестве третьей или последующих линий. Пациенты, завершившие курс лечения РФП (6 инъекций радия-223), изначально характеризовались более благоприятными прогностическими факторами: более высоким уровнем Hb (7,9 против 7,3 ммоль/л;  $p < 0,01$ ), более низкими показателями ЩФ (122 против 189 Ед/л;  $p < 0,01$ ), ЛДГ (231 против 263 Ед/л;  $p < 0,01$ ) и ПСА (84 против 165 нг/л;  $p < 0,01$ ). Они также реже нуждались в госпитализации (21% против 47%;  $p < 0,01$ ) и гемотрансфузии (13 против 32%;  $p < 0,01$ ). За время наблюдения имел место 161 летальный исход (57%). Средняя ОВ составила 12,2 мес. (8–29 мес.). Средняя ОВ была самой низкой для пациентов, получивших  $\geq 3$  линий терапии (10,4 мес.). Для группы 2-й линии терапии средняя ОВ составила 17 мес., у получивших радий в качестве единственной линии терапии – 23,8 мес.,  $p < 0,01$ . Исследователи предполагают, что снижение ОВ при позднем назначении радия связано преимущественно с повышением частоты нежелательных побочных эффектов терапии. По результатам многофакторного анализа, учитывавшего известные прогностические факторы, было подтверждено, что к предикторам более низкой ОВ следует отнести применение радия-223 в трех и последующих линиях терапии (ОР: 3,3;  $p < 0,01$ ), ECOG  $\geq 2$  (ОР: 2,2;  $p = 0,03$ ), более высокие уровни ЩФ (ОР: 1,0;  $p = 0,03$ ) и ЛДГ (ОР: 1,0;  $p = 0,02$ ), в то время как более высокий пока-

затель Hb был ассоциирован с лучшей ОВ (ОР: 0,8;  $p = 0,02$ ). По мнению авторов, верифицированные неблагоприятные прогностические факторы во многом обусловлены изначально более агрессивным течением мКРРПЖ. Ранее выявленное положительное влияние завершения курса терапии радием-223 на ОВ отмечено и в CAPRI, однако авторы не исключают эффект систематической ошибки выжившего [47–50].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ мКРРПЖ

Согласно результатам современных исследований, оптимальный выбор тактики терапии мКРРПЖ является сложной задачей ввиду наличия нескольких вариантов лечения и недостаточной изученности их сочетаний. Для радия-223 особенно важно своевременное начало терапии, что обусловлено достаточно строгими ограничениями по применению: в соответствии с современными клиническими рекомендациями этот РФП применяется при мКРРПЖ с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов. Он может быть назначен пациентам с метастазами в лимфатические узлы и пациентам с массивным костным метастатическим поражением, если им противопоказаны другие препараты, однако применение радия-223 оптимально при поражении костей и хороших резервных возможностях костного мозга [50, 51]. Одним из перспективных направлений терапии мКРРПЖ в настоящее время является оптимизация лечения радием-223 крупных метастатических поражений костной ткани, что требует разработки методики прогнозирования и повышения чувствительности опухоли к радию-223, однако сейчас большинство таких проектов на стадии *in vitro* [46, 51–54].

Терапевтический подход также должен определяться общим состоянием пациента, а этот показатель может весьма различаться у больных мКРРПЖ, что обусловлено как индивидуальными особенностями пациентов, так и течением заболевания. Ключевыми в определении терапевтической тактики являются возраст, общее состояние и сопутствующие заболевания. Клиницисты должны быть особенно осторожны в оценке баланса риска и пользы у пациентов с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, предшествующим облучением или необратимой компрессией спинного мозга. Радий-223 противопоказан при наличии жизнеугрожающих состояний [9]. Фармакологические характеристики и управляемый профиль токсичности радия-223 позволяют использовать его у большинства пациентов с мКРРПЖ. Его введение ограничено только уровнем Hb, количеством нейтрофилов и PLT [55, 56].

Выбор лечебного компонента должен быть сделан с учетом других доступных терапевтических возможностей при этом заболевании. У пациентов, не получающих химиотерапию, основанием для принятия решения должно быть наличие симптомов. При наличии симптомов (наличие уровня боли  $\geq 3$  по шкале ВОЗ) АДТ второй линии было критерием исключения в основных клинических исследованиях первой линии абиратерона ацетата и энзалутамида [13, 15]. Таким образом, при наличии сим-

<sup>3</sup> Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1675#>.

птомов пациенты с мКРППЖ, за исключением больных с висцеральными метастазами и/или с выраженным вовлечением лимфатических узлов (диаметр узлов  $\geq 3$  см), могут получать доцетаксел или радий-223. По нашему мнению, кандидатами на лечение радием-223 могут быть пациенты с симптоматическими метастазами в кости, ограниченной тяжестью заболевания и длительным периодом удвоения ПСА (например, 6 мес.) или сопутствующими заболеваниями, при которых противопоказано использование химиотерапии, либо при отказе от химиотерапии. Доказано, что использование радия-223 не ухудшало комплаентность пациентов в отношении последующей терапии доцетакселом [57].

У больных, ранее получавших доцетаксел, за исключением бессимптомных пациентов с висцеральными метастазами и/или с соответствующим поражением лимфатических узлов, альтернативой радия-223 могут быть кабазитаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид. Основными критериями в принятии решений должны быть проявления токсичности у пациентов во время первой линии лечения и время, необходимое для выздоровления. Например, кабазитаксел может быть противопоказан пациентам, испытывающим гематологические и негематологические токсические осложнения, тогда как профили токсичности новых гормональных агентов или радия-223 могут способствовать их применению. Напротив, при наличии клинических признаков, указывающих на агрессивность заболевания после курса доцетаксела, таких как обширная и/или быстрая рентгенологическая прогрессия или короткое время удвоения ПСА, может быть предложен кабазитаксел. Поскольку ни в одном из основных исследований, которые привели к одобрению этих препаратов, не было пациентов, ранее получавших абиратерон или энзалутамид, данные, подтверждающие выбор схемы лечения, отсутствуют, и критерии принятия решений должны быть аналогичны тем, которые используются у пациентов с мКРППЖ, не получавших лечение.

По мнению большинства специалистов, при выборе между радием-223 и гормональным препаратом нового поколения необходимо оценить особенности альтернативных препаратов, анамнез и общее состояние пациента. Например, использование энзалутамида может быть ограничено противопоказаниями к назначению или одновременным использованием лекарственных препаратов, действующих на CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19. Абиратерон может быть противопоказан пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями или декомпенсированным сахарным диабетом. В подобных ситуациях наличие радия-223 оставляет возможности для терапевтического маневрирования.

Анализ исследования ALSYMPCA показал существенные различия между группами, получавшими радий-223 и плацебо, в отношении снижения, нормализации и медианы времени увеличения ЩФ. Базовые уровни общей ЩФ не коррелируют с эффективностью радия-223, поэтому исходные значения ЩФ не имеют прогностической ценности. Было показано, что терапия радием-223 увеличивает ОВ у пациентов с базовым уровнем ЩФ как  $< 220$  Ед/л,

так и  $> 220$  Ед/л [17]. Однако имеются указания на корреляцию между уровнями ЩФ до лечения ( $\geq 146$  Ед/л) и повышенным риском смерти, временем прогрессирования, КО и недостаточностью костного мозга, что указывает на прогностическую ценность уровня ЩФ [58]. Действительно, ретроспективный анализ данных ALSYMPCA показал, что у пациентов, получавших радий-223 и с подтвержденным снижением общей ЩФ на 12-й нед., наблюдалось значительное увеличение ОВ (в среднем 17,8 мес. против 10,4 мес. – для пациентов со снижением ЩФ против пациентов без снижения ЩФ) [59]. Радий-223 способен индуцировать снижение не только костной ЩФ, но и общей ЩФ, а также значительное снижение других маркеров формирования (PINP) и резорбции кости (СТХ, ICTP), что расценивалось как результат воздействия препарата на процессы ремоделирования кости [60]. Снижение общей и костной ЩФ также наблюдалось в работе R. Nome et al., что, как полагают, связано с киллингом и/или эффектом оглушения при накоплении радия-223 в участках повышенной остеобластической активности [61].

У пациентов, получавших радий-223 при начальном уровне ПСА  $> 10$  нг/мл, отмечалось двукратное увеличение риска прогрессирования [62]. Общее количество проведенных циклов терапии радием-223 также было связано с уменьшением уровней ЩФ и со значительным снижением боли. Дальнейшие исследования показали значительную корреляцию между удвоением ПСА в двух последовательных циклах терапии и выживаемостью без прогрессирования (БПВ). Однако подобная корреляция не наблюдалась между временем до и после лечения при удвоении ПСА [63]. Следует отметить, что у пациентов может наблюдаться скачок ПСА вследствие лизиса опухолевых клеток. Это явление значимо для определения дальнейшей тактики лечения, однако важно помнить, что вспышка необязательно указывает на отсутствие реакции на радий-223, но может даже предсказать благоприятный общий ответ. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что единственным прогностическим параметром эффективности, идентифицированным к настоящему времени, является подтвержденное снижение ЩФ в течение первых 3 мес. терапии [58].

У 42% пациентов, участвовавших в ALSYMPCA, получавших радий-223, был 1-й грейд боли по ВОЗ [17]. В последующем анализе преимущество выживаемости было постоянным, независимо от исходного уровня боли [64]. В исследовании II фазы применение радия-223 ассоциировалось с меньшим болевым синдромом у 71% пациентов. Было показано, что радий-223 уменьшает боль в костях, которая часто ассоциирована с симптоматическими КО у пациентов с мКРППЖ. В ALSYMPCA радий-223 продемонстрировал дополнительное клиническое преимущество за счет задержки появления КО на 5,8 мес. [30]. При анализе показателей полезности в ALSYMPCA до/после КО и до/после прогрессирования заболевания выявлено, что влияние радия-223 в отношении качества жизни наибольшее у пациентов со стабильным течением заболевания [33]. Во время первого и второго цикла у пациентов может наблюдаться обостре-

ние боли – «феномен вспышки», но при последующих инъекциях радия-223 отмечается уменьшение боли и улучшение повседневной активности.

43% пациентов в группе радия-223, не получавшие доцетаксел, продемонстрировали значительное преимущество в отношении ОВ и более низкую частоту гематологических побочных эффектов [17, 65]. Пациенты с меньшей предшествующей терапией, низким индексом Глисона, более высоким уровнем Hb и лучшим статусом ECOG в начале исследования успешнее прошли 5–6 циклов радия-223 и достигли более высокой ОВ [38, 65].

В течение длительного времени не существовало единой оценочной системы для однозначного прогнозирования влияния радия на ОВ и определения целесообразности его назначения [66, 67]. На роль универсального биомаркера выдвигались, в частности, ПСА, ЩФ и ЛДГ. К сожалению, ПСА как отдельный критерий не оправдал ожиданий: зачастую отмечается «феномен вспышки» ПСА после начала введения радия-223, что не всегда является достоверным признаком ухудшения состояния больных [68–70]. ЩФ вместе с ЛДГ можно использовать для отслеживания ответа на радий-223, но эти показатели не коррелируют с ОВ [71]. Ретроспективный анализ J.T. Rathbun et al., опубликованный в июне 2019 г., показал, что пациенты со статусом по шкале ECOG < 2 имели значительно более длительную среднюю ОВ (10 мес.) по сравнению с пациентами с аналогичным показателем, равным или превышавшим 2. Более того, сопутствующее лечение абиратероном или энзалутамидом в данном исследовании не увеличивало токсичность терапии [72]. Многоцентровое исследование фазы II продемонстрировало, что пациенты с исходным статусом по шкале ECOG  $\geq$  2, ранее получившие не менее 3 линий системного лечения, и с более низкими исходными значениями Hb с меньшей вероятностью завершили все шесть циклов и, следовательно, с меньшей вероятностью продемонстрировали благоприятный ответ на терапию радием. Кроме того, как и в вышеупомянутом исследовании, пациенты хорошо переносят лечение РФП независимо от предшествующей или сопутствующей терапии абиратероном или энзалутамидом [73]. В этом контексте общее состояние пациентов может быть определено с помощью исходного уровня статуса пациента по ECOG, ПСА и Hb. Статус каждого пациента с мКРППЖ можно оценить не только до терапии радием-223, но – в более общем плане – и до любого вида системного лечения [74, 75]. В 2017 г. в одноцентровом исследовании была предложена и апробирована трехвариативная система прогностической оценки (3-PS), классифицировавшая претендентов на лечение радием-223 на пять прогностических групп с определенной опухоль-специфической выживаемостью (ОСВ). В 2020 г. V. Frantellizzi et al. опубликовали результаты валидации 3-PS в более крупной многоцентровой популяции. Были проанализированы 430 больных мКРППЖ из шести различных центров, получавшие радий-223. Оценочная система 3-PS, включавшая определение исходного уровня Hb, ПСА и статуса ECOG, была признана информативной и пригодной для практического применения [26].

Одним из заслуживающих внимания альтернативных биомаркеров является количество циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови. Анализ 45 случаев показал, что пациенты с ЦОК  $\leq$  5 или 7, 5 мл имели более высокую вероятность завершения полного курса лечения радием-223. По результатам исследования исходное количество ЦОК  $\leq$  5 или 7, 5 мл также коррелирует с увеличением БРВ, однако эти результаты статистически не подтверждены и требуют дальнейшего изучения [58].

Роль радия-223 в лечении мКРППЖ еще не вполне изучена. Как уже отмечалось, радий-223 должен вводиться последовательно в течение не более шести курсов. В 2018 г. завершено исследование II фазы комбинации радия-223 с абиратероном и преднизолоном (NCT02097303), в 2019 г. подведены итоги исследования III фазы ERA 223 (NCT02043678). Несмотря на данные об уникальном механизме действия и профиле безопасности этого препарата, допустимость его сочетания с современными гормональными агентами или химиотерапией в настоящее время подвергается сомнению, необходимо подтверждение отсутствия угрозы перекрестной резистентности или избыточной кумулятивной токсичности комбинированной терапии. Продолжается изучение новых схем и терапевтических комбинаций. Клинические испытания комбинированной терапии с использованием радия-223, проводимые в последние годы, в основном сосредоточены на пяти стратегиях комбинированного лечения: радий-223 и абиратерон, радий-223 и энзалутамид, радий-223 и доцетаксел, радий-223 и иммунотерапия, а также радий-223 и ингибиторы PARP (полиАДФ-рибоза-полимеразы) (табл.) [76].

Кроме того, исследования радия-223 движутся в двух направлениях: изучается эффект увеличения дозы, доставляемой пациентам, и эффект увеличения числа курсов. Например, в испытании NCT02023697 оценивается стандартная доза (55 кБк/кг каждые 4 нед. до 6 инъекций) по сравнению с высокой (88 кБк/кг каждые 4 нед. до 6 инъекций) и с расширенной стандартной дозой (55 кБк/кг каждые 4 нед. до 12 инъекций). Другая возможность заключается в улучшении онкологических результатов путем повторного лечения радием-223: в исследовании I/II фазы изучалась возможность повторного лечения после первоначальной терапии и прогрессирования (NCT01934790). Предварительные результаты свидетельствуют о том, что повторная терапия радием-223 хорошо переносится, проявляет минимальную гематологическую токсичность и обеспечивает постоянный контроль прогрессирования заболевания в кости [77].

В целях улучшения клинических результатов лечения мужчин с мКРППЖ целесообразно изучить эффективность комбинированной терапии радия-223 и агентов, нацеленных на костную ткань, таких как бисфосфонаты и деносумаб. В рандомизированном исследовании III фазы изучались эффекты радия-223 на КО. Текущее использование бисфосфонатов при поступлении в исследование коррелировало со значительной задержкой времени КО [30, 76]. Использование радия-223 на ранней, чувствительной к гормонам стадии заболевания представляет, наконец, еще один интересный аспект, который необходимо изучить.

● **Таблица.** Современные клинические исследования применения радия-223 (Ra-223) в комбинации с другими лекарственными средствами

● **Table.** Modern clinical trials of radium-223 (Ra-223) combined with other drugs

Исследование, фаза	Дизайн исследования	Результаты
NCT01618370, IIIb	Ra-223 и сопутствующая терапия у пациентов с мКРРПЖ	Улучшение ОВ при комбинации Ra-223 с абиратероном, энзалутамидом и деносуабом
NCT01516762, II	Одновременное применение Ra-223 с абиратероном или энзалутамидом: программа раннего доступа	Применение Ra-223 безопасно, независимо от применения в комбинации с абиратероном или энзалутамидом
NCT02097303, II	eRADicAte: проспективное исследование комбинации Ra-223 и абиратерона при мКРРПЖ	Улучшение качества жизни и ответа на терапию по данным исследований лучевой диагностики, снижение болевого синдрома, продление выживаемости без КО
NCT02043678, III	ERA 223: исследование комбинации Ra-223 и абиратерона при мКРРПЖ: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Снижение выживаемости без КО в группе, получавшей Ra-223 и абиратерон
NCT02225704, II	Исследование комбинации Ra-223 и энзалутамида при мКРРПЖ	Выживаемость без КО 13%
NCT0219484, III	Рандомизированное мультицентровое исследование, сравнивающее терапию энзалутамидом с комбинацией «Ra-223 + энзалутамид» при бессимптомном/с невыраженной симптоматикой мКРРПЖ с костными метастазами	Исследование продолжается, данные не предоставлены
NCT01106352, I/IIa	Исследование комбинации Ra-223 и доцетаксела при мКРРПЖ	При комбинации «Ra-223 и доцетаксел» уровень маркеров костеобразования ниже
NCT03574571, III	Открытое рандомизированное исследование, сравнивающее терапию доцетакселом с комбинацией «Ra-223 + доцетаксел» при мКРРПЖ	Исследование продолжается, данные не предоставлены
NCT03093428, II	Рандомизированное исследование, оценивающее дополнение терапии Ra-223 пембролизумабом при мКРРПЖ	Исследование продолжается, данные не предоставлены
NCT02814669, I	Исследование комбинации Ra-223 и атезолизумаба при прогрессировании мКРРПЖ после АДТ	Исследование продолжается, данные не предоставлены
NCT02463799, II	Исследование, сравнивающее терапию сипулейцелом с комбинацией «Ra-223 + сипулейцел» при бессимптомном/с невыраженной симптоматикой мКРРПЖ	Исследование продолжается, данные не предоставлены

Исследование реальной клинической практики необходимо для понимания результатов рутинного применения препарата, а также уточнения профиля его токсичности. В настоящее время, когда уже получены результаты основных крупных исследований, тщательный анализ реальной клинической практики особенно важен. Приводим данные ведения 9 больных мКРРПЖ с применением радия-223. С сентября 2017 г. по октябрь 2020 г. больные, наблюдавшиеся и получающие лечение в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого по поводу прогрессирующего мКРРПЖ, получили лечебную опцию в виде радиофармтерапии препаратом Ксофиго. У всех больных имелась симптомная костная диссеминация, отсутствовали метастатически пораженные забрюшинные лимфатические узлы размером более 3 см, а также висцеральные метастазы.

Средний возраст составил 68 (59–78) лет; исходный статус ECOG – 0, 1 и 2 в 2 (22,2%), 6 (66,7%) и 1 (11,1%) случаев соответственно. Семь больных (77,8%) имели изолированное поражение костной системы без регионарного метастазирования. В двух случаях (22,2%) наблюдалось сочетание костной диссеминации и поражения регионарных ЛУ. Четверо больных (44,4%), 3 (33,4%) и 2 (22,2%) имели количественное поражение костей: 6–20, >20 очагов и в версии superscan соответственно. В качестве первой и второй линии терапии

мКРРПЖ радий-223 не был назначен. Препарат был получен в качестве третьей линии лечения у 6 (66,7%) пациентов, четвертой линии – у 3 (33,3%) пациентов. Шесть (66,7%) больных ранее получали доцетаксел; 5 (55,6%) – абиратерона ацетат/преднизолон, 3 (33,4%) – энзалутамид; 1 (11%) – кабазитаксел.

В целом все пациенты имели симптомы боли до начала лечения радием-223. В частности, у 6 (66,7%) из 9 больных присутствовал грейд боли от 3 до 5, и 3/9 (33,3%) больных с грейдом  $\geq 6$  (по NRS-шкале (Numerical Rating Scale)). Всего 4 из 9 (44,4%) пациентов хронически получали опиоидную терапию, из которых 2 получали слабый опиоид (трамадол) и 2 – опиоид (морфин или промедол); 5 пациентов не получали опиоидную терапию. В начале лечения радием-223 5/9 (55,6%) пациентов одновременно получали антирезорбтивные агенты (золедроновая кислота, деносуаб), а остальные больные их получали ранее.

Медиана радиофармтерапии составила 5 сеансов (ИКР: 3–6). Запланированные 6 курсов были выполнены в 4 (44,4%) случаях из 9. Лечение было преждевременно прекращено у 5 (55,6%) из 9 пациентов: у 1 (20%) из 5 больных из-за гематологической токсичности (прогрессирующая анемия и тромбоцитопения), у 2 (40%) – из-за опухолево-специфической летальности, также у 2 (40%) – из-за прогрессирования КРРПЖ.

Медиана дозы радия-223 составила 18,97 МБк (ИКР: 12,47–23,93). Нежелательные побочные эффекты разной степени тяжести наблюдались у 6 (66,7%) больных. Наиболее часто присутствовала гематологическая, гастроинтестинальная токсичность, усталость. Осложнения 3–4-й степени были зарегистрированы у 3 (33,2%) больных: прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, усталость. В одном случае потребовалось проведение двух сеансов гемотрансфузий после второго сеанса радиофармтерапии.

По окончании лечения радием-223 по любой причине 5 (55,6%) из 9 пациентов смогли сохранить исходный уровень ECOG. В остальных случаях состояние больных изменилось в сторону ухудшения в основном из-за прогрессирования КРРПЖ.

Что касается контроля симптомов боли, то у 2 (22,2%) наблюдалась стабилизация болевого синдрома к окончанию лечения; в 1 (11,1%) случае боль прогрессировала; и у 6 (66,7%) больных грейд боли претерпел снижение. В 4 случаях по завершении всех циклов лечения было проведено системное контрольное обследование: компьютерная томография, сканирование скелета. У одного больного зафиксирован частичный положительный ответ; еще у двоих больных стабилизация по данным дополнительных методов исследования. В остальных случаях наблюдалось как клиническое, так и рентгенологическое прогрессирование. В дальнейшем 3 из 9 больных продолжили получать дальнейшее специальное лечение: энзалутамид и доцетаксел, который пациент уже получал в первой линии с длительным положительным ответом.

Что касается общего ПСА, медиана до лечения и по окончании составляла 87,4 нг/мл (9,6–1254) и 132,4 нг/мл (15,4–1692) соответственно. Значение ПСА после лечения снизилось или оставалось стабильным у 7 (77,8%), а увеличилось у 2 (22,2%). Нужно сказать, что средние значения ПСА не демонстрируют положительной динамики, поскольку вариативный ряд значений имеет разброс от единичных до нескольких тысяч значений.

В группе пролеченных больных присутствует отягощенный контингент мужчин с диссеминированным костным процессом и значимым болевым синдромом. Все больные получали радий-223 в качестве как минимум третьей линии терапии мКРРПЖ, что объясняет полученные результаты. Радий-223 демонстрирует мощный паллиативный эффект с удовлетворительным профилем токсичности. Разумеется, необходимо обсуждать целесообразность назначения радиофармтерапии на более ранних сроках в концепции терапии мКРРПЖ для получения более эффективных результатов лечения этой сложной категории больных. Представленная нами кли-

ническая выборка недостаточна для статистически достоверного анализа, однако она демонстрирует положительные, сопоставимые с данными литературы результаты, что подчеркивает важность мультидисциплинарного непрерывного ведения пациентов для оптимизации лечения мКРРПЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос об оптимальной последовательности лечения в контексте мКРРПЖ открыт, и клинические показания к терапии радием-223 следует тщательно взвешивать: индивидуально оценивая пациента, включая тяжесть заболевания, симптомы, и общее состояние, а также учитывая предыдущие этапы лекарственного лечения. Исследования последних лет демонстрируют клиническую эффективность такого подхода, а также показывают, как мультидисциплинарное ведение пациентов с хорошим контролем нежелательных явлений позволяет пациентам завершить курс лечения безопасно. Дальнейшие исследования могут собрать более надежные доказательства в этом направлении.

Доступность терапии радием-223 изменила стратегию лечения мужчин с мКРРПЖ. Радий-223 показал свою эффективность и безопасность для пациента, его семьи и его окружения. Из-за низкой дозы бета- и гамма-частиц внешнее воздействие на персонал клиники незначительно по сравнению с дозами, полученными при ряде других диагностических и терапевтических процедур, применяемых в ядерной медицине.

Восприятие терапии радием-223, который может применяться в комбинации с другими препаратами, как безопасной, эффективной и управляемой, вероятно, будет улучшаться по мере того, как станут доступны результаты текущих исследований.

В отличие от ряда методов лечения, радий-223 является единственным препаратом, который превосходит все аспекты, необходимые для паллиативной помощи. Он не только уменьшает или устраняет боль в костях, связанную с метастазами, но и имеет отличный профиль безопасности, увеличивает среднее время выживаемости и является экономически эффективным. Радий-223 также помогает отсрочить костные события, позволяет контролировать уровень ПСА и, таким образом, представляет собой значительный прорыв в лечении радионуклидами костного метастатического поражения РПЖ.



Поступила / Received 02.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2020

Принята в печать / Accepted 19.11.2020

## Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.; 2020. 239 с. Режим доступа: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2019. 250 с. Режим доступа: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB\\_2018\\_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf).
- Gupta N., Devgan A., Bansal I., Olsavsky T.D., Li S., Abdelbaki A., Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2017;30(4):424–426. doi: 10.1080/08998280.2017.11930213.
- Scher H.I., Morris M.J., Basch E., Heller G. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3695–3704. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8648.
- Bubendorf L., Schöpfer A., Wagner U., Sauter G., Moch H., Willi N. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578–583. doi: 10.1053/hp.2000.6698.

6. Костин А.А., Мурадян А.Г., Толкачев А.О., Попов С.В. Радий-223. Место в лечении метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(4):79–88. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9.
7. Logothetis C., Morris M.J., Den R., Coleman R.E. Current perspectives on bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37:189–196. doi: 10.1007/s10555-017-9719-4.
8. Rizzini E.L., Dionisi V., Ghedini P., Morganti A.G., Fanti S., Monari F. Clinical aspects of mCRPC management in patients treated with radium-223. *Sci Rep*. 2020;10:6681. doi: 10.1038/s41598-020-63302-2.
9. Soldatos T.G., Iakovou I., Sachpekidis C. Retrospective Toxicological Profiling of Radium-223 Dichloride for the Treatment of Bone Metastases in Prostate Cancer Using Adverse Event Data. *Medicina*. 2019;55(5):149. doi: 10.3390/medicina55050149.
10. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2167–2172. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167.
11. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–1512. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
12. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
13. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
14. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
15. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
16. Scher H.J., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
17. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fossa S.D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–223. doi: 10.1056/nejmoa1213755.
18. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., Wang H., Chen Y., Nakazawa M. et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):582–591. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
19. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Luber B., Nakazawa M., Roeser J.C. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
20. Thadani-Mulero M., Portella L., Sun S., Sung M., Matov A., Vessella R.L. et al. Androgen receptor splice variants determine taxane sensitivity in prostate cancer. *Cancer Res*. 2014;74(8):2270–2282. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2876.
21. Caffo O., Lunardi A., Trentin C., Maines F., Vecchia A., Galligioni E. Optimal sequencing of new drugs in metastatic castration-resistant prostate cancer: Dream or reality? *Curr Drug Targets*. 2016;17(11):1301–1308. doi: 10.174138945011766616011121317.
22. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Возможности применения радия-223 в лечении рака предстательной железы. *Медицинский совет*. 2017;6(1):118–122. doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-118-122.
23. Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the  $\alpha$ -Emitter <sup>223</sup>Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6250s–6257s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841.
24. Carrasquillo J.A., O'Donoghue J.A., Pandit-Taskar N., Humm J.L., Rathkopf D.E., Slovins S.F. et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of <sup>223</sup>Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1384–1393. doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.
25. Suominen M.I., Rissanen J.P., Hakonen R., Fagerlund K.M., Alhoniemi E., Mumberg D. et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Nat Cancer Inst*. 2013;105(12):908–916. doi: 10.1093/jnci/djt116.
26. Frantellizzi V., Monari F., Mascia M., Costa R., Rubini G., Spanu A. et al. Validation of the 3-variable prognostic score (3-PS) in mCRPC patients treated with <sup>223</sup>Radium-dichloride: a national multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2020;34(10):772–780. doi: 10.1007/s12149-020-01501-7.
27. Nilsson S., Larsen R.H., Fosså S.D., Balteskard L., Borch K.W., Westlin J.E. et al. First Clinical Experience with  $\alpha$ -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Clin Cancer Res*. 2005;11(12):4451–4459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244.
28. 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;8(7):587–594. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
29. Nilsson S., Strang P., Aksnes A.K., 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):678–86. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.023.
30. Sartor O., Coleman R., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M. 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, randomized trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
31. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M., Johannessen D.C., Helle S.I., Logue J. 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):1397–1406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
32. Nilsson S., Cislo P., Sartor O., Vogelzang N.J., Coleman R.E., O'Sullivan J.M. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride evaluating pain relief from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868–874. doi: 10.1093/annonc/mdw065.
33. Cislo P., Sartor A.O., Reuning-Scherer J., Shan M., Parker C. 673 Effects of radium-223 dichloride on health-related quality of life assessed by the EQ-5D utility scores in ALSYMPCA. *Eur Urol Suppl*. 2015;14(2):e673–e773. doi: 10.1016/S1569-9056(15)60666-2.
34. Nilsson S., Cislo P., Sartor O., Vogelzang N.J., Coleman R.E., O'Sullivan J.M. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868–874. doi: 10.1093/annonc/mdw065.
35. Saad F., Carles J., Gillessen S., Heidenreich A., Heinrich D., Gratt J. 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):1306–1316. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
36. Sartor A.O., Fernandez D.C., Morris M.J., Igaru A., Brown A., Almeida F. et al. Ra-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol*. 2015;33(15S):5063. doi: 10.1200/JCO.2015.33.15\_SUPPL.5063.
37. Vogelzang N., Fernandez D.C., Morris M.J., Igaru A., Brown A., Almeida F. et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol*. 2015;33(7S):247. doi: 10.1200/jco.2015.33.7\_suppl.247.
38. Saad F., Keizman D., O'Sullivan J.M., Carles J., Wirth M., Gillessen S. et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol*. 2016;34(15S):5082. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.5082.
39. Badrising S.K., Louhanepessy R.D., van der Noort V., Coenen J.L.L.M., Hamberg P., Beeker A. et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int J Cancer*. 2020;147(4):1143–1151. doi: 10.1002/ijc.32851.
40. Vogelzang N.J., Coleman R.E., Michalski J.M., Nilsson S., O'Sullivan J.M., Parker C. et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:42–52. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027.
41. Parker C.C., Coleman R.E., Sartor O., Vogelzang N.J., Bottomley D., Heinrich D. et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol*. 2018;73(5):427–435. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021.
42. Leisser A., Nejabat M., Hartenbach M., Agha Mohammadi Sareshgi R., Shariat S., Kramer G. et al. Analysis of hematological parameters as prognostic markers for toxicity and survival of (<sup>223</sup>Ra) Radium treatment. *Oncotarget*. 2018;9(22):16197–16204. doi: 10.18632/oncotarget.24610.
43. McKay R.R., Jacobus S., Fiorillo M., Ledet E.M., Cotogna P.M., Steinberger A.E. et al. Radium-223 use in clinical practice and variables associated with completion of therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e289–98. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.015.
44. Morris M.J., Hammers H.J., Sweeney C., Antonarakis E.S., Cho S.Y., Pandit-Taskar N. et al. Safety of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC): A phase I Prostate Cancer Clinical Trials Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(15S):5021. doi: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.5021.
45. Dan T.D., Eldredge-Hindy H.B., Hoffman-Censits J., Lin J., Kelly W.K., Gomella L.G. et al. Hematologic toxicity of concurrent administration of Radium-223 and next-generation antiandrogen therapies. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(4):342–347. doi: 10.1097/COC.0000000000000181.
46. Van den Wyngaert T., Tombal B. The changing role of radium-223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer: has the EMA missed the mark with revising the label? *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;63(2):170–182. doi: 10.23736/S1824-4785.19.03205-9.
47. Stolten M.D.D., Steinberger A.E.E., Cotugno P.M.M., Ledet E.M.M., Lewis B.E.E., Sartor O. Parameters associated with 6 cycles of radium-223 dichloride

- therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(3):E196. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1047.
48. Parikh S., Murray L., Kenning L., Bottomley D., Din O., Dixit S. et al. Real-world outcomes and factors predicting survival and completion of radium-223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30(9):548–555. doi: 10.1016/j.clon.2018.06.004.
  49. van der Doelen MJ., Kuppen M.C.P., Jonker M.A., Mehra N., Janssen M.J.R., van Oort I.M., Gerritsen W.R. 223Ra therapy in patients with advanced castration-resistant prostate cancer with bone metastases: lessons from daily practice. *Clin Nucl Med.* 2018;43(1):9–16. doi: 10.1097/RLU.0000000000001904.
  50. Kuppen M.C.P., Westgeest H.M., van der Doelen MJ., van den Eertwegh A.J.M., Coenen J.L.L.M., Aben K.K.H. et al. Real-world outcomes of radium-223 dichloride for metastatic castration resistant prostate cancer. *Fut Oncol.* 2020;16(19):1371–1384. doi: 10.2217/fo-2020-0039.
  51. Dondossola E., Casarin S., Paindelli C., De-Juan-Pardo E.M., Huttmacher D.W., Logothetis C.J., Friedl P. Radium 223-Mediated Zonal Cytotoxicity of Prostate Cancer in Bone. *J Nat Cancer Instit.* 2019;111(10):1042–1050. doi: 10.1093/jnci/djz007.
  52. Casarin S., Dondossola E. An agent-based model of prostate Cancer bone metastasis progression and response to Radium223. *BMC Cancer.* 2020;20:605–624. doi: 10.1186/s12885-020-07084-w.
  53. Mota J.M., Armstrong A.J., Larson S.M., Fox J.J., Morris M.J. Measuring the unmeasurable: automated bone scan index as a quantitative endpoint in prostate cancer clinical trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(4):522–530. doi: 10.1038/s41391-019-0151-4.
  54. Song H., Jin S., Xiang P., Hu S., Jin J. Prognostic value of the bone scan index in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):238. doi: 10.1186/s12885-020-06739-y.
  55. Graff J.N., Beer T.M. Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging.* 2014;31(12):873–882. doi: 10.1007/s40266-014-0224-y.
  56. Poeppel T.D., Handkiewicz-Junak D., Andreoff M., Becherer A., Bockisch A., Fricke E. et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):824–845. doi: 10.1007/s00259-017-3900-4.
  57. Sartor A.O., Heinrich D., Mariados N., Méndez-Vidal M.J., Keizman D., Thellenberg-Karlsson C. et al. Radium-223 (Ra-223) re-treatment (Re-tx): First experience from an international, multicenter, prospective study in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2016;34(25):197. doi: 10.1200/jco.2016.34.2\_suppl.197.
  58. Fizazi K., Massard C., Smith M., Rader M., Brown J., Milecki P. et al. Bone-related parameters are the main prognostic factors for overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68(1):42–50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.001.
  59. Sartor A.O., Amariglio R., Wilhelm S., Garcia-Vargas J., O'Bryan-Tear C.G., Shan M. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol.* 2013;31(15S):5080. doi: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.5080.
  60. Nilsson S., Franzen L., Parker C., Tyrrell C., Blom R., Tennval J. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8(7):587–594. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
  61. Nome R., Hernes E., Bogsrud T.V., Bjoro T., Fossa S.D. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol.* 2015;49(3):211–217. doi: 10.3109/21681805.2014.982169.
  62. Etcheberry E.C., Milton D.R., Araujo J.C., Swanston N.M., Macapinlac H.A., Rohren E.M. Factors affecting (223)Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):8–20. doi: 10.1007/s00259-015-3185-4.
  63. Kelloff G.J., Coffey D.S., Chabner B.A., Dicker A.P., Guyton K.Z., Nisen P.D. et al. Prostate-specific antigen doubling time as a surrogate marker for evaluation of oncologic drugs to treat prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(11):3927–3933. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0788.
  64. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M., O'Sullivan J.M., Bruland O., Vogelzang N.J. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol.* 2016;70(5):875–885. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.
  65. Sartor A.O., Fernandez D.C., Morris M.J., Igaru A., Brown A., Almeida F. et al. Radium-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol.* 2015;33(15S):5063. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.5063.
  66. Prelaj A., Rebutti S.E., Buzzacchino F., Pozzi C., Ferrara C., Frantellizzi V. et al. Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety in clinical practice. *Oncol Lett.* 2019;17(2):1467–1476. doi: 10.3892/ol.2018.9785.
  67. De Vincentis G., Follacchio G.A., Frantellizzi V., Prelaj A., Farcomeni A., Giuli A. et al. 223Ra-dichloride therapy in an elderly bone metastatic castration-resistant prostate cancer patient: a case report presentation and comparison with existing literature. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30:677–680. doi: 10.1007/s40520-017-0826-4.
  68. McNamara M.A., George D.J. Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223, a case report. *BMC Cancer.* 2015;15:371. doi: 10.1186/s12885-015-1390-y.
  69. De Vincentis G., Follacchio G.A., Frantellizzi V., Liberatore M., Monteleone F., Cortesi E. Prostate-specific antigen flare phenomenon during 223Ra-dichloride treatment for bone metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(5):e529–e533. doi: 10.1016/j.clgc.2016.04.014.
  70. Castello A., Macapinlac H.A., Lopci E., Santos E.B. Prostate-specific antigen flare induced by 223RaCl2 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(13):2256–2263. doi: 10.1007/s00259-018-4051-y.
  71. Sartor O., Coleman R.E., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M. et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1090–1097. doi: 10.1093/annonc/mdx044.
  72. Rathbun J.T., Franklin G.E. Radium-223 (Xofigo) with concurrent abiraterone or enzalutamide: predictive biomarkers of improved overall survival in a clinically advanced cohort. *Curr Probl Cancer.* 2019;43(3):205–212. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.05.007.
  73. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C., Fernandez D.C., Almeida F., Igaru A. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first U.S. experience from an expanded access program. *Oncologist.* 2018;23(2):193–202. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0413.
  74. Sciarra A., Gentilucci A., Salciccia S., Von Heland M., Ricciuti G.P., Marzio V. et al. Psychological and functional effect of different primary treatments for prostate cancer: a comparative prospective analysis. *Urol Oncol.* 2018;36(7):340.e7–e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.03.022.
  75. De Vincentis G., Monari F., Baldari S., Salgarello M., Frantellizzi V., Salvi E. et al. Narrative medicine in metastatic prostate cancer reveals ways to improve patient awareness & quality of care. *Fut Oncol.* 2018;14(27):2821–2832. doi: 10.2217/fo-2018-0318.
  76. Cursano M.C., Iuliani M., Casadei C., Stellato M., Tonini G., Paganelli G. et al. Combination radium-223 therapies in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;146:102864. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102864.
  77. Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E., Nilsson S., Vogelzang N.J., Petrenciuc O. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate.* 2016;76(10):905–916. doi: 10.1002/pros.23180.

## References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *The state of cancer care for the population of Russia in 2019.* Moscow; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality).* Moscow; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB\\_2018\\_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf).
3. Gupta N., Devgan A., Bansal I., Olsavsky T.D., Li S., Abdelbaki A., Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Baylor University Medical Center Proceedings.* 2017;30(4):424–426. doi: 10.1080/08998280.2017.11930213.
4. Scher H.J., Morris M.J., Basch E., Heller G. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3695–3704. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8648.
5. Bubendorf L., Schöpfer A., Wagner U., Sauter G., Moch H., Willi N. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000;31(5):578–583. doi: 10.1053/hp.2000.6698.
6. Kostin A.A., Muradyan A.G., Tolkahev A.O., Popov S.V. Radium-223. Place in the treatment of metastatic castration-refractory prostate cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2017;4(4):79–88. (In Russ.) doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9.
7. Logothetis C., Morris M.J., Den R., Coleman R.E. Current perspectives on bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2018;37:189–196. doi: 10.1007/s10555-017-9719-4.
8. Rizzini E.L., Dionisi V., Ghedini P., Morganti A.G., Fanti S., Monari F. Clinical aspects of mCRPC management in patients treated with radium-223. *Sci Rep.* 2020;10:6681. doi: 10.1038/s41598-020-63302-2.
9. Soldatos T.G., Iakovou I., Sachpekidis C. Retrospective Toxicological Profiling of Radium-223 Dichloride for the Treatment of Bone Metastases

- in Prostate Cancer Using Adverse Event Data. *Medicina*. 2019;55(5):149. doi: 10.3390/medicina55050149.
10. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2167–2172. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167.
  11. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–1512. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
  12. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
  13. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
  14. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
  15. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
  16. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
  17. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fossa S.D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–223. doi: 10.1056/nejmoa1213755.
  18. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., Wang H., Chen Y., Nakazawa M. et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):582–591. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
  19. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Luber B., Nakazawa M., Roeser J.C. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
  20. Thadani-Mulero M., Portella L., Sun S., Sung M., Matov A., Vessella R.L. et al. Androgen receptor splice variants determine taxane sensitivity in prostate cancer. *Cancer Res*. 2014;74(8):2270–2282. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2876.
  21. Caffo O., Lunardi A., Trentin C., Maines F., Vecchia A., Galligioni E. Optimal sequencing of new drugs in metastatic castration-resistant prostate cancer: Dream or reality? *Curr Drug Targets*. 2016;17(11):1301–1308. doi: 10.1741389450117666160101121317.
  22. Gritskevich A.A., Mishugin S.V., Rusakov I.G. Possibilities of Radium-223 application in therapy of prostate gland cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;6(6):118–122. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-118-122.
  23. Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the  $\alpha$ -Emitter <sup>223</sup>Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6250s-6257s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841.
  24. Carrasquillo J.A., O'Donoghue J.A., Pandit-Taskar N., Humm J.L., Rathkopf D.E., Slovin S.F. et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of <sup>223</sup>Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1384–1393. doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.
  25. Suominen M.I., Rissanen J.P., Kakonen R., Fagerlund K.M., Alhoniemi E., Mumberg D. et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Nat Cancer Inst*. 2013;105(12):908–916. doi: 10.1093/jnci/djt116.
  26. Frantellizzi V., Monari F., Mascia M., Costa R., Rubini G., Spanu A. et al. Validation of the 3-variable prognostic score (3-PS) in mCRPC patients treated with <sup>223</sup>Radium-dichloride: a national multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2020;34(10):772–780. doi: 10.1007/s12149-020-01501-7.
  27. Nilsson S., Larsen R.H., Fosså S.D., Balteskard L., Borch K.W., Westlin J.E. et al. First Clinical Experience with  $\alpha$ -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Clin Cancer Res*. 2005;11(12):4451–4459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244.
  28. 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;8(7):587–594. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
  29. Nilsson S., Strang P., Aksnes A.K., 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):678–86. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.023.
  30. Sartor O., Coleman R., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M. 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, randomized trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70185-4.
  31. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M., Johannessen D.C., Helle S.I., Logue J. 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):1397–1406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
  32. Nilsson S., Cislo P., Sartor O., Vogelzang N.J., Coleman R.E., O'Sullivan J.M. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride evaluating pain relief from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868–847. doi: 10.1093/annonc/mdw065.
  33. Cislo P., Sartor A.O., Reuning-Scherer J., Shan M., Parker C. 673 Effects of radium-223 dichloride on health-related quality of life assessed by the EQ-5D utility scores in ALSYMPCA. *Eur Urol Suppl*. 2015;14(2):e673–e773. doi: 10.1016/S1569-9056(15)60666-2.
  34. Nilsson S., Cislo P., Sartor O., Vogelzang N.J., Coleman R.E., O'Sullivan J.M. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868–874. doi: 10.1093/annonc/mdw065.
  35. Saad F., Carles J., Gillessen S., Heidenreich A., Heinrich D., Gratt J. 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):1306–1316. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
  36. Sartor A.O., Fernandez D.C., Morris M.J., Igaru A., Brown A., Almeida F. et al. Ra-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol*. 2015;33(15S):5063. doi: 10.1200/JCO.2015.33.15\_SUPPL.5063.
  37. Vogelzang N., Fernandez D.C., Morris M.J., Igaru A., Brown A., Almeida F. et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol*. 2015;33(7S):247. doi: 10.1200/jco.2015.33.7\_suppl.247.
  38. Saad F., Keizman D., O'Sullivan J.M., Carles J., Wirth M., Gillessen S. et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol*. 2016;34(15S):5082. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.5082.
  39. Badrising S.K., Louhanepessy R.D., van der Noort V., Coenen J.L.L.M., Hamberg P., Beeker A. et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int J Cancer*. 2020;147(4):1143–1151. doi: 10.1002/ijc.32851.
  40. Vogelzang N.J., Coleman R.E., Michalski J.M., Nilsson S., O'Sullivan J.M., Parker C. et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:42–52. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027.
  41. Parker C.C., Coleman R.E., Sartor O., Vogelzang N.J., Bottomley D., Heinrich D. et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol*. 2018;73(5):427–435. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021.
  42. Leisser A., Nejabat M., Hartenbach M., Agha Mohammadi Sareshgi R., Shariat S., Kramer G. et al. Analysis of hematological parameters as prognostic markers for toxicity and survival of (<sup>223</sup>Ra) Radium treatment. *Oncotarget*. 2018;9(22):16197–16204. doi: 10.18632/oncotarget.24610.
  43. McKay R.R., Jacobus S., Fiorillo M., Ledet E.M., Cotogna P.M., Steinberger A.E. et al. Radium-223 use in clinical practice and variables associated with completion of therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e289–98. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.015.
  44. Morris M.J., Hammers H.J., Sweeney C., Antonarakis E.S., Cho S.Y., Pandit-Taskar N. et al. Safety of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC): A phase I Prostate Cancer Clinical Trials Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(15S):5021. doi: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.5021.
  45. Dan T.D., Eldredge-Hindy H.B., Hoffman-Censits J., Lin J., Kelly W.K., Gomella L.G. et al. Hematologic toxicity of concurrent administration of Radium-223 and next-generation antiandrogen therapies. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(4):342–347. doi: 10.1097/COC.0000000000000181.
  46. Van den Wyngaert T., Tombal B. The changing role of radium-223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer: has the EMA missed the mark with revisiting the label? *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;63(2):170–182. doi: 10.2376/S1824-4785.19.03205-9.
  47. Stolten M.D.D., Steinberger A.E.E., Cotogno P.M.M., Ledet E.M.M., Lewis B.E.E., Sartor O. Parameters associated with 6 cycles of radium-223 dichloride therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):E196. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1047.
  48. Parikh S., Murray L., Kenning L., Bottomley D., Din O., Dixit S. et al. Real-world outcomes and factors predicting survival and completion of radium 223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(9):548–555. doi: 10.1016/j.clon.2018.06.004.
  49. van der Doelen M.J., Kuppen M.C.P., Jonker M.A., Mehra N., Janssen M.J.R., van Oort I.M., Gerritsen W.R. <sup>223</sup>Ra therapy in patients with advanced castration-resistant prostate cancer with bone metastases: lessons from daily practice. *Clin Nucl Med*. 2018;43(1):9–16. doi: 10.1097/RLU.0000000000001904.

50. Kuppen M.C.P., Westgeest H.M., van der Doelen M.J., van den Eertwegh A.J.M., Coenen J.L.L.M., Aben K.K.H. et al. Real-world outcomes of radium-223 dichloride for metastatic castration resistant prostate cancer. *Fut Oncol.* 2020;16(19):1371–1384. doi: 10.2217/fo-2020-0039.
51. Dondossola E., Casarin S., Painedelli C., De-Juan-Pardo E.M., Hutmacher D.W., Logothetis C.J., Friedl P. Radium 223-Mediated Zonal Cytotoxicity of Prostate Cancer in Bone. *J Nat Cancer Instit.* 2019;111(10):1042–1050. doi: 10.1093/jnci/djz007.
52. Casarin S., Dondossola E. An agent-based model of prostate Cancer bone metastasis progression and response to Radium223. *BMC Cancer.* 2020;20:605–624. doi: 10.1186/s12885-020-07084-w.
53. Mota J.M., Armstrong A.J., Larson S.M., Fox J.J., Morris M.J. Measuring the unmeasurable: automated bone scan index as a quantitative endpoint in prostate cancer clinical trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(4):522–530. doi: 10.1038/s41391-019-0151-4.
54. Song H., Jin S., Xiang P., Hu S., Jin J. Prognostic value of the bone scan index in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):238. doi: 10.1186/s12885-020-06739-y.
55. Graff J.N., Beer T.M. Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging.* 2014;31(12):873–882. doi: 10.1007/s40266-014-0224-y.
56. Poeppel T.D., Handkiewicz-Junak D., Andreeff M., Becherer A., Bockisch A., Fricke E. et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):824–845. doi: 10.1007/s00259-017-3900-4.
57. Sartor A.O., Heinrich D., Mariados N., Méndez-Vidal M.J., Keizman D., Thellenberg-Karlsson C. et al. Radium-223 (Ra-223) re-treatment (Re-tx): First experience from an international, multicenter, prospective study in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2016;34(25):197. doi: 10.1200/jco.2016.34.2\_suppl.197.
58. Fizazi K., Massard C., Smith M., Rader M., Brown J., Milecki P. et al. Bone-related parameters are the main prognostic factors for overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68(1):42–50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.001.
59. Sartor A.O., Amariglio R., Wilhelm S., Garcia-Vargas J., O'Bryan-Tear C.G., Shan M. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol.* 2013;31(15S):5080. doi: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.5080.
60. Nilsson S., Franzen L., Parker C., Tyrrell C., Blom R., Tennval J. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8(7):587–594. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
61. Nome R., Hernes E., Bogsrud T.V., Bjoro T., Fossa S.D. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol.* 2015;49(3):211–217. doi: 10.3109/21681805.2014.982169.
62. Etchebehere E.C., Milton D.R., Araujo J.C., Swanston N.M., Macapinlac H.A., Rohren E.M. Factors affecting (223)Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):8–20. doi: 10.1007/s00259-015-3185-4.
63. Kelloff G.J., Coffey D.S., Chabner B.A., Dicker A.P., Guyton K.Z., Nisen P.D. et al. Prostate-specific antigen doubling time as a surrogate marker for evaluation of oncologic drugs to treat prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(11):3927–3933. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0788.
64. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M., O'Sullivan J.M., Bruland O., Vogelzang N.J. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol.* 2016;70(5):875–883. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.
65. Sartor A.O., Fernandez D.C., Morris M.J., Iagaru A., Brown A., Almeida F. et al. Radium-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol.* 2015;33(15S):5063. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.5063.
66. Prelaj A., Rebuzzi S.E., Buzzacchino F., Pozzi C., Ferrara C., Frantellizzi V. et al. Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety in clinical practice. *Oncol Lett.* 2019;17(2):1467–1476. doi: 10.3892/ol.2018.9785.
67. De Vincentis G., Follacchio G.A., Frantellizzi V., Prelaj A., Farcomeni A., Giuli A. et al. 223Ra-dichloride therapy in an elderly bone metastatic castration-resistant prostate cancer patient: a case report presentation and comparison with existing literature. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30:677–680. doi: 10.1007/s40520-017-0826-4.
68. McNamara M.A., George D.J. Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223, a case report. *BMC Cancer.* 2015;15:371. doi: 10.1186/s12885-015-1390-y.
69. De Vincentis G., Follacchio G.A., Frantellizzi V., Liberatore M., Monteleone F., Cortesi E. Prostate-specific antigen flare phenomenon during 223Ra-dichloride treatment for bone metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(5):e529–e533. doi: 10.1016/j.clgc.2016.04.014.
70. Castello A., Macapinlac H.A., Lopci E., Santos E.B. Prostate-specific antigen flare induced by 223RaCl2 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(13):2256–2263. doi: 10.1007/s00259-018-4051-y.
71. Sartor O., Coleman R.E., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M. et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1090–1097. doi: 10.1093/annonc/mdx044.
72. Rathbun J.T., Franklin G.E. Radium-223 (Xofigo) with concurrent abiraterone or enzalutamide: predictive biomarkers of improved overall survival in a clinically advanced cohort. *Curr Probl Cancer.* 2019;43(3):205–212. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2018.05.007.
73. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C., Fernandez D.C., Almeida F., Iagaru A. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first U.S. experience from an expanded access program. *Oncologist.* 2018;23(2):193–202. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0413.
74. Sciarra A., Gentilucci A., Salciccia S., Von Heland M., Ricciuti G.P., Marzio V. et al. Psychological and functional effect of different primary treatments for prostate cancer: a comparative prospective analysis. *Urol Oncol.* 2018;36(7):340.e7–e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.03.022.
75. De Vincentis G., Monari F., Baldari S., Salgarello M., Frantellizzi V., Salvi E. et al. Narrative medicine in metastatic prostate cancer reveals ways to improve patient awareness & quality of care. *Fut Oncol.* 2018;14(27):2821–2832. doi: 10.2217/fo-2018-0318.
76. Cursano M.C., Iuliani M., Casadei C., Stellato M., Tonini G., Paganelli G. et al. Combination radium-223 therapies in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;146:102864. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102864.
77. Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E., Nilsson S., Vogelzang N.J., Petrenciu O. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate.* 2016;76(10):905–916. doi: 10.1002/pros.23180.

### Информация об авторах:

**Русаков Игорь Георгиевич**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Грицкевич Александр Анатольевич**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: grekaa@mail.ru

**Байтман Татьяна Павловна**, аспирант отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: bit.t@mail.ru

**Мишугин Сергей Владимирович**, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

### Information about the authors:

**Igor G. Rusakov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician on Oncology, City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11<sup>ya</sup> Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Alexander A. Gritskovich**, Dr. of Sci. (Med.), the senior researcher of the Urology department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grekaa@mail.ru

**Tatiana P. Baitman**, Graduate Student of the Urology department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: bit.t@mail.ru

**Sergey V. Mishugin**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11<sup>ya</sup> Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru