

А.А. ГРИЦКЕВИЧ <sup>2</sup>, к.м.н., С.В. МИШУГИН <sup>1</sup>, к.м.н., И.Г. РУСАКОВ <sup>1,3</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №57, Москва

<sup>2</sup> Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский радиологический центр, Москва

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИЯ-223 В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В последние годы было разработано несколько терапевтических вариантов, значительно повышающих выживаемость пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (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.

Вследствие эволюции стратегии лечения, сложности процесса оценки динамики лечения и вариабельности клинических аспектов заболевания мультидисциплинарный подход приобретает сегодня первостепенное значение. В настоящей статье представлены мнения и рекомендации экспертной междисциплинарной группы (Милан, Италия) по использованию радия-223 у мужчин с мКРРПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радий-223, метастатический рак предстательной железы, кастрационная резистентность.

A.A. GRITSKEVICH <sup>2</sup>, PhD in medicine, S.V. MISHUGIN <sup>1</sup>, PhD in medicine, I.G. RUSAKOV <sup>1,3</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 57, Moscow

<sup>2</sup> Vishnevskiy Institute of Surgery, Moscow

<sup>3</sup> National Medical Research and Radiological Center, Moscow

## POSSIBILITIES OF RADIUM-223 APPLICATION IN THERAPY OF PROSTATE GLAND CANCER

In recent years several therapeutic options have been developed that significantly improve the survival of patients with metastatic treatment-resistant prostate gland cancer (mCRPC). The presence of several active agents gives oncologists an unprecedented opportunity to adapt their choices to the clinical characteristics of each patient, to each treatment line, but at the same time raises the problem of determining the optimal therapeutic sequence for the individual.

Due to evolution of the therapeutic strategy, difficulty of the process of the therapy dynamics evaluation and variability of the clinical disease aspects the multi-disciplinary approach currently acquires the primary importance. This article presents the views and recommendations of the expert of the Interdisciplinary Group (Milan, Italy) on the use of Radium-223 in men with mCRPC.

**Keywords:** Prostate cancer, radium-223, metastatic cancer prostate, castration resistance.

## ВВЕДЕНИЕ

В РФ РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, он занимает 2-е место после опухолей легких. Доля РПЖ в структуре онкозаболеваний составляет 14,4%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 г. составил 40 на 100 тыс. мужчин. В РФ число мужчин, заболевших РПЖ в 2015 г., составило 38 812, тогда как в 2005 г. было выявлено 16 861. Рост заболеваемости за последние 10 лет составил + 105,7%. Важно отметить, что при общем снижении смертности от всех онкозаболеваний смертность от рака простаты растет (в 2005 г. – 8 192, а в 2015 г. – уже 11 987 случаев) [1].

Хотя такие методы лечения, как радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия и брахитерапия, позволяют излечить пациента, примерно у 35% больных будут развиваться отдаленные метастазы [2]. В таком случае применяется андрогенная депривационная терапия (АДТ). К сожалению, у многих, если не у всех, мужчин заболевание прогрессирует даже на фоне АДТ, что приводит к метастатическому кастрационно-резистентному РПЖ (мКРРПЖ) [3].

С начала этого столетия терапевтический подход при мКРРПЖ кардинально изменился из-за появления нескольких новых терапевтических агентов, которые значительно улучшили общую выживаемость (ОВ). Доцетаксел был первым препаратом, демонстрирующим значительное преимущество перед митоксантроном в увеличении ОВ у пациентов с мКРРПЖ [4]. В течение нескольких лет другие методы лечения не получали одобрения, но в 2010 г. новый таксан, кабазитаксел, показал улучшение ОВ у пациентов, которые ранее получали лечение доцетакселем [5]. Более того, новая генерация антиандрогенов, таких как абиратерона ацетат и энзалутамид, продемонстрировала преимущества в ОВ как у пациентов, не получавших лечение, так и у пациентов, предварительно получавших доцетаксел [6–9]. Наконец, было показано, что инновационный радиофармацевтический препарат радий-223 повышает выживаемость у пациентов с мКРРПЖ независимо от предыдущего лечения доцетакселем [10].

Таким образом, появление ряда агентов дает возможность их последовательного использования с целью достижения более высокой ОВ. К сожалению, эффективность этих новых видов терапии уменьшается при более

позднем использовании в случае прогрессирования мКРРПЖ, когда пациенты подвергаются воздействию других агентов. Такое снижение активности также встречается при лечении и других типов опухолей, когда конкретный препарат вводят на последующей линии лечения и появляются потенциальные механизмы перекрестной резистентности [11–13]. Кроме того, по профилю токсичности цитотоксические препараты значительно отличаются от новых гормональных агентов или радия-223. Таким образом, наличие нескольких эффективных препаратов предоставляет онкологам возможность адаптировать терапевтический выбор к индивидуальным характеристикам пациента на каждом этапе лечения, но в то же время создает трудности в определении оптимальной терапевтической последовательности для конкретного пациента [14].

Радий-223 – это таргетный радиофармпрепарат, альфа-излучающий изотоп щелочноземельного металла радия, имеет период полураспада 11,4 дня и распадается за счет излучения четырех высокоэнергетических альфа-частиц (два протона и два нейтрона) на коротких расстояниях. Создавая двухцепочечные разрывы ДНК, которые гораздо труднее восстановить, чем одноцепочечные разрывы, вызванные бета-излучающими радиоизотопами, такими как Sr 89 и Sm 153, альфа-частицы обладают высокой энергией и создают плотную ионизацию в тканях, в которые они входят. Конечной стадией распада радия-223 является получение стабильного изотопа свинца. В качестве кальциевого миметика радий-223 является «костно-поисковым радионуклидом», который внедряется в кристаллы гидроксиапатита, фокусируясь избирательно на активных участках ремоделирования кости, нацеливаясь, таким образом, непосредственно на метастазы в кости. Он обладает благоприятным биораспределением, демонстрируя низкие концентрации (15%) в кровотоке через 15 мин после внутривенного введения; через 24 часа 99% препарата концентрируется в костях. Экскреция происходит в основном через кишечник, в то время как только 5% выводится через мочу, и поэтому он не считается нефротоксичным или гепатотоксичным [15]. 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% [16].

Основные клинические данные об эффективности радия-223 получены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ALSYMPCA. В этом исследовании 921 пациент с мКРРПЖ и манифестирующими костными метастазами был рандомизирован на группу получающих шесть инъекций радия-223 и на группу плацебо на фоне стандартной сопроводительной АДТ. Окончательная оценка показала, что применение радия-223 было связано с лучшей ОВ и 30%-ным снижением риска смерти по сравнению с плацебо. Все основные вторичные конечные точки эффективности были значимыми с преимуществом лечения радием-223 [10, 17].

Дальнейший анализ подгруппы подтвердил улучшение показателя ОВ (преимущество 3,6 месяца в медиане ОВ) независимо от предыдущего использования доцетаксела и увеличение времени до первого скелетного события (СС) [18]. Показатели активности в повседневной деятельности (оценка ECOG) также продемонстрировали лучшие значения [19]. Анализ качества жизни, проведенный по протоколу того же 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 [20, 21]. Клиническая эффективность радия-223 также была подтверждена в протоколах Saad et al., Sartor et al. В исследовании Saad у 184 пациентов с более ранним назначением изотопа было больше циклов лечения радием-223, это подтверждает мнение, что позднее использование радия-223 может ограничить число пациентов, способных получать полные шесть циклов лечения [22]. В работе Sartor, включавшей 696 пациентов, ОВ оказалась лучше у тех, кто получал радий одновременно с деносумабом или абиратероном, и значимо лучшая ОВ была у пациентов с хорошими показателями ECOG, без боли и с низким уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) [23]. Более того, было высказано предположение, что пациенты с минимальным метастатическим процессом и/или с ранним назначением радия-223 в общей стратегии лечения с большей вероятностью завершат шесть циклов лечения [22].

***Радий-223 способен индуцировать снижение не только костной ЩФ, но и общей ЩФ, а также значительное снижение других маркеров формирования кости (PINP) и маркеров резорбции кости (СТХ, ICTP) в результате его воздействия на процессы ремоделирования кости***

Использование радия-223 ограничено пациентами с мКРРПЖ с симптоматическими костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов, но он может назначаться больным с метастазами в лимфоузлах. В исследование включались пациенты, имеющие  $\geq 2$  метастазов в костях, выявленных при сканировании  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфонатом. Кроме того, больные с массивным костным метастатическим поражением, которые не могут лечиться с использованием бета-излучающих РФП, могут быть включены в терапию радием-223, хотя наиболее подходящими пациентами являются больные с минимальным костным поражением и хорошим резервом костного мозга. Независимо от этого, терапевтический подход должен соотноситься со всеми аспектами общего клинического состояния пациента, и при выборе окончательной тактики следует учитывать, что мКРРПЖ по определению включает клинические состояния, которые могут быть совершенно разными. Такие различия зависят как от характеристик самих пациентов, так и от особенностей заболевания. Ключевыми характеристиками пациента, которые необходимо учитывать, являются возраст, состоя-

ние пациента и сопутствующие заболевания. Клиницисты должны быть особенно осторожны в оценке баланса риска/пользы у пациентов с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, предшествующим облучением или необратимой компрессией спинного мозга (такие пациенты были исключены из клинического исследования фазы III). Радий-223 противопоказан пациентам при наличии угрожающих жизни осложнений. Что касается особенностей, связанных с заболеванием, то внимание должно быть сосредоточено на агрессивности заболевания, необходимо учитывать количество метастазов, наличие висцеральных метастазов, наличие боли, временной интервал от постановки диагноза, динамику ПСА.

Фармакологические характеристики и управляемый профиль токсичности радия-223 позволяют использовать его у большинства пациентов с мКРРПЖ, и его введение ограничено только уровнем гемоглобина, количеством нейтрофилов и тромбоцитов [24]. Таким образом, пациенты с симптоматическим мКРРПЖ с изолированным поражением костей могут считаться подходящими кандидатами для лечения радием-223.

Выбор терапии 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 грейда боли  $\geq 3$  по шкале ВОЗ) применение антиандрогенов второй линии было критерием исключения в основных клинических исследованиях первой линии абиратерона ацетата и энзалутамида [6, 8].

Таким образом, при наличии симптомов пациенты с мКРРПЖ, за исключением больных с висцеральными метастазами и/или с выраженным вовлечением лимфатических узлов (узлы  $\geq 3$  см), могут получать доцетаксел или радий-223. По нашему мнению, потенциальным кандидатом на радий-223 может быть пациент с симптоматическим метастазом в кости, ограниченной тяжестью заболевания и длительным периодом удвоения ПСА (например, 6 месяцев) или сопутствующими заболеваниями, при которых противопоказано использование химиотерапии, либо при отказе от химиотерапии. Следует отметить, что использование радия-223 не ухудшало комплаентность пациента в отношении последующей терапии доцетаксолом, которую можно безопасно сочетать с использованием радия-223 [25].

У больных, ранее получавших доцетаксел, за исключением бессимптомных пациентов с висцеральными метастазами и/или с соответствующим узловым поражением (узлы  $\geq 3$  см), возможными терапевтическими вариантами, кроме радия-223, могут быть кабазитаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид. Первым критерием в принятии решений должны быть проявления токсичности у пациентов во время первой линии лечения и время, необходимое для выздоровления. Например, пациенты, испытывающие гематологические и негематологические токсические осложнения, могут быть не очень хорошими кандидатами для лечения кабазитаксолом, в то время как профили токсичности либо новых гормональных агентов,

либо 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 мКРРПЖ, не получавших лечение.

С точки зрения большинства специалистов, при выборе лечения радием-223 пациентов с мКРРПЖ следует исходить из следующих соображений. Во-первых, при выборе между радием-223 и гормональным препаратом нового поколения необходимо оценить другие факторы, такие как наличие сопутствующих заболеваний. Например, использование энзалутамида может быть ограничено либо противопоказаниями к назначению, либо одновременным использованием лекарственных препаратов, действующих на CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19. При использовании абиратерона требуется соблюдать осторожность при наличии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний или неконтролируемого сахарного диабета. Во всех этих случаях наличие радия-223 является ценным альтернативным терапевтическим вариантом.

***В ключевом исследовании ALSYMPCA 43% пациентов в группе радия-223 не получали доцетаксел и продемонстрировали значительное преимущество в отношении ОВ и более низкую частоту гематологических побочных эффектов***

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 радий-223 увеличивает ОВ как у пациентов с базовым уровнем ЩФ  $< 220$  Ед/л, так и у пациентов со значениями  $> 220$  Ед/л [10]. Однако имеются указания на корреляцию между уровнями ЩФ до лечения ( $\geq 146$  Ед/л) и повышенным риском смерти, временем прогрессирования, СС и недостаточностью костного мозга, что указывает на прогностическую ценность уровня ЩФ [26]. Действительно, ретроспективный анализ данных ALSYMPCA показал, что у пациентов, получавших радий-223 и с подтвержденным снижением общей ЩФ на 12-й неделе, наблюдалось значительное увеличение ОВ (в среднем 17,8 против 10,4 месяца – для пациентов со снижением ЩФ против пациентов без снижения ЩФ) [27]. Радий-223 способен индуцировать снижение не только костной ЩФ, но и общей ЩФ, а также значительное снижение других маркеров формирования кости

(PINP) и маркеров резорбции кости (СТХ, ICTP) в результате его воздействия на процессы ремоделирования кости [28]. Снижение общей и костной ЩФ также наблюдалось в работе Nome и др., что, как полагают, связано с киллингом и/или эффектом оглушения при накоплении радия-223 в участках повышенной остеобластической активности [29].

У пациентов, получавших радий-223 при начальном уровне ПСА > 10 нг/мл, отмечалось двукратное увеличение риска прогрессирования [30]. 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 удвоения ПСА [31]. Следует отметить, что у пациентов может наблюдаться вспышка ПСА из-за выделения ПСА из лизиса опухолевых клеток. Это явление имеет последствия для лечения, так как важно понять, что вспышка необязательно указывает на отсутствие реакции на радий-223, она, как показывает наш опыт, может даже предсказать благоприятный общий ответ.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что единственным прогностическим параметром эффективности, идентифицированным к настоящему времени, является подтвержденное снижения ЩФ в течение первых 3 месяцев терапии [26].

В исследовании ALSYMPCA у 42% пациентов, получавших радий-223, был 1-й грейд боли по ВОЗ [10]. В последующем анализе преимущество выживаемости было постоянным, независимо от исходного уровня боли [32]. 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 скелетными событиями (СС) у пациентов с мКРППЖ. В ALSYMPCA радий-223 продемонстрировал дополнительное клиническое преимущество за счет задержки появления СС на 5,8 месяца [17]. Анализ показателей полезности в ALSYMPCA до/после СС и до/после прогрессирования заболевания показал, что преимущества радия-223 в отношении качества жизни были наибольшими у пациентов со стабильным течением заболевания [20]. Во время первого и второго цикла у пациентов может наблюдаться обострение боли – «феномен вспышки», но при последующих инъекциях радия-223 отмечается уменьшение боли и улучшение повседневной активности.

В ключевом исследовании ALSYMPCA 43% пациентов в группе радия-223 не получали доцетаксел и продемонстрировали значительное преимущество в отношении ОВ и более низкую частоту гематологических побочных эффектов [10, 33]. Пациенты с меньшей предшествующей терапией, более низкой градацией опухоли, лучшим уровнем гемоглобина и лучшим статусом ECOG в начале исследования успешно завершили 5–6 циклов радия-223 и достигли более высокой ОВ [23, 33].

Роль радия-223 в лечении мКРППЖ еще не установлена. Как уже отмечалось, радий-223 должен вводиться последовательно в течение не более шести курсов. Однако, учитывая уникальный механизм действия и профиль безопасности радия-223, не следует опасаться перекрестной резистентности или избыточной кумулятивной токсичности при его сочетании с любимыми новыми гормональными агентами или химиотерапией. Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что добавление другого агента к радю-223 может улучшить борьбу с болезнью. Например, согласно новым данным, использование абиратерона в сочетании с радием-223 улучшило клинические исходы [30]. Таким образом, разрабатываются и тестируются нетрадиционные схемы и терапевтические комбинации. В настоящее время комбинация радия-223 с препаратами гормонов нового поколения оценивается в нескольких испытаниях. В частности, сочетание радия-223 и энзалутамида оценивают в трех исследованиях II фазы (NCT02199197, NCT02225704, NCT02507570) и в исследовании III фазы (NCT02194842), в то время как комбинация радия-223 и абиратерона изучается в одном исследовании II фазы (NCT02097303) и исследовании ERA 223 фазы III (NCT02043678). Кроме того, добавление селпулицела Т к радю-223 оценивается в исследовании фазы II (NCT02463799). Предварительные результаты исследования фазы I (NCT01106352) показали, что радий-223 может безопасно сочетаться с доцетакселом (60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели в количестве 10 курсов) [34].

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 недели до 6 инъекций) по сравнению с высокой дозой (88 кБк/кг каждые 4 недели до 6 инъекций) и по сравнению с расширенной стандартной дозой (55 кБк/кг каждые 4 недели 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 [35].

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 деносуаб. В рандомизированном исследовании III фазы изучались эффекты радия-223 на СС. Текущее использование бисфосфонатов при поступлении в исследование коррелировало со значительной задержкой времени СС [17]. Использование радия-223 на ранней, чувствительной к гормонам стадии заболевания представляет, наконец, еще один интересный аспект, который необходимо изучить.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доступность терапии радием-223 изменила стратегию лечения мужчин с мКРРПЖ. Поскольку место радия-223 в вариантах лечения РПЖ полностью еще не определено, текущие исследования позволят прояснить такие вопросы, как оптимизация последовательности, потенциальное преимущество в лечении гормоночувствительного РПЖ, выявить новые молекулярные, серологические или биологические прогнозирующие факторы

и изучить потенциальное синергическое действия радия-223 с иммунотерапией нового поколения. Восприятие терапии радием-223, который может применяться в комбинации с другими препаратами, как безопасной, эффективной и управляемой, вероятно, будет усиливаться по мере того, как станут доступны результаты текущих исследований, и существует вероятность того, что увеличение количества курсов лечения и/или увеличение дозы может привести к дальнейшему улучшению результатов лечения РПЖ.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017: 12-36.
2. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N et al. 2000. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum. Pathol.*, 31(5): 578-583.
3. Scher HI, Morris MJ, 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.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 351(15): 1502-1512.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, 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.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. 2014. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 371(5): 424-433.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, 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.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P et al. 2013. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 368(2): 138-148.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367(13): 1187-1197.
10. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(3): 213-223.
11. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M et al. 2015. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol.*, 1(5): 582-591.
12. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371(11): 1028-1038.
13. Thadani-Mulero M, Portella L, Sun S, Sung M, Matov A, Vessella RL et al. 2014. Androgen receptor splice variants determine taxane sensitivity in prostate cancer. *Cancer Res*, 74(8): 2270-2282.
14. 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.
15. Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF et al. 2013. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of (2)(2)(3) Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 40(9): 1384-1393.
16. Suominen MI, Rissanen JP, Kakonen R, Fagerlund KM, Alhoniemi E, Mumberg D et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2013, 105(12): 908-916.
17. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.*, 2014, 15(7): 738-746.
18. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D et al. 2014. 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.*, 15(12): 1397-1406.
19. Nilsson S, Tomblyn M, Cislo P. Patient-reported quality of life analysis of radium-223 dichloride evaluating pain relief from the phase 3 ALSYMPCA study. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32: 5069, Abstract.
20. Cislo P, Sartor AO, Reuning-Scherer J. Effects of radium-223 dichloride on health-related quality of life assessed by the EQ-5D utility scores in ALSYMPCA. *Eur. Urol.*, 2015, 14: e673-e773.
21. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM 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.
22. Sartor AO, Fernandez DC, Morris MJ, Igaru A, Brown A, Almeida F, et al. 2015a. Ra-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J. Clin. Oncol.* 33 (Suppl): 5063, Abstract.
23. Saad F, Keizman D, O'Sullivan JM, Carles J, Wirth M, Gillissen S et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *Clin. Oncol.*, 2016, 34(15 suppl): 5082, abstract.
24. Graff JN, Beer TM. Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging*, 2014, 31(12): 873-882.
25. Sartor AO, Heinrich D, Mariados N, 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(Suppl 25): 197, Abstract.
26. 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.
27. Sartor AO, Amariglio R, Wilhelm S, Garcia-Vargas J, O'Bryan-Tear CG, 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(15 Suppl): 5080.
28. Nilsson S, Franzen 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.
29. Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjoro T, Fossa SD. 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.
30. Etchebehere EC, Milton DR, Araujo JC, Swanston NM, Macapinlac HA, Rohren EM. 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.
31. Kelloff GJ, Coffey DS, Chabner BA, Dicker AP, Guyton KZ, Nisen PD 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.
32. Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM, Bruland O, Vogelzang NJ 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.
33. Sartor AO, Fernandez DC, Morris MJ, Igaru A, Brown A, Almeida F, et al. Radium-223 dichloride experience in pretreated patients: early access program. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 31(Suppl): 5068, Abstract.
34. Morris MJ, Higano CS, Scher H, Sweeney C, Antonarakis ES, Shevlin DH et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) versus D on prostate-specific antigen (PSA) and bone alkaline phosphatase (bALP) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (mets): A phase 1/2a clinical trial. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 34(Suppl 7): 202, Abstract.
35. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciu O, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*, 2016, 76(10): 905-916.