

П.В. Сычев¹, Ю.Д. Удалов^{1,2}

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЧЕТЫРЕХ ЦИКЛОВ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ

¹ Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России, Дмитровград² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Петр Владимирович Сычев, e-mail: sychevpetr@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка эффективности и безопасности радионуклидной терапии с отечественным радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе радия-223 хлорида у пациентов с метастазами в кости в сравнении с оригинальным препаратом.

Материал и методы: В период с 2022 по 2023 гг. проведено исследование, включившее 36 пациентов с диагнозом метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы при отсутствии висцеральных метастазов, которым выполнены планарная остеосцинтиграфия в режиме всего тела и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA. У всех пациентов, включенных в исследование, был подтвержден факт метастатического поражения скелета и отсутствие висцеральных метастазов данными диагностических исследований перед включением в исследование. Эффективность оценивалась сравнением данных планарной остеосцинтиграфии и ПЭТ/КТ перед началом лечения и после 4-го цикла, а также оценкой болевого синдрома. Путем оценки гематологической токсичности в динамике до и после каждого цикла контролировалась безопасность лекарственного препарата. В исследовательской группе 22 пациента (84,6 %), а в контрольной группе 14 пациентов (93,3 %) получили по 4 цикла лечения. Летальный исход констатирован в исследовательской группе у 3 чел. (11,5 %), в контрольной – у 1 больного (6,7 %) с диагнозом COVID-19. Общее состояние пациентов на момент проведения четвертого цикла лечения было удовлетворительным, побочные эффекты в виде покраснения в месте введения лекарственного препарата, тошнота и рвота отсутствовали.

Результаты: Отмечалось отклонение от нижних границ нормы в исследовательской группе по уровню гемоглобина у 9 пациентов (35 %), в контрольной группе у 6 пациентов (40 %), по уровню нейтрофилов – у 1 пациента в исследовательской группе (3,8 %), по уровню тромбоцитов – у 6 пациентов в исследовательской группе (23 %) и у 5 пациентов в контрольной группе (33,3 %), по уровню лимфоцитов – у 6 пациентов в исследовательской группе (23 %), что связано с основным заболеванием. Минимальные значения показателей не требовали коррекции.

Выводы: Первые результаты радионуклидной терапии отечественным препаратом на основе радия-223 хлорида сопоставимы с оригинальным препаратом.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ), метастазы в кости, радионуклидная терапия, радий-223 хлоридом, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография

Для цитирования: Сычев П.В., Удалов Ю.Д. Результаты оценки четырех циклов радионуклидной терапии отечественным радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе радия-223 хлорида для лечения метастазов в кости // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 113–118. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-113-118

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-113-118

P.V. Sychev¹, Yu.D. Udalov^{1,2}

Results of Evaluation of Four Cycles of Radionuclide Therapy with a Domestic Radiopharmaceutical Based on Radium-223 Chloride for the Treatment of Bone Metastases

¹ Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Petr Vladimirovich Sychev, e-mail: sychevpetr@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: The evaluation of the efficacy and safety of a domestic radiopharmaceutical drug based on Radium-223 chloride in patients with bone metastases in comparison with the original drug.

Material and methods: In the period from 2022 to 2023, a study was conducted that included 36 patients diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer in the absence of visceral metastases, who underwent planar osteoscintigraphy in the whole body mode and PET/CT with ¹⁸F-PSMA. In all patients included in the study, the fact of metastatic skeletal lesions and the absence of visceral metastases were confirmed by diagnostic studies before inclusion in the study. The effectiveness was assessed by comparing the data of planar osteoscintigraphy and PET/CT before the start of treatment and after cycle 4, as well as by assessing the pain syndrome. The safety of the drug was monitored by assessing hematological toxicity in dynamics before and after each cycle. In the study group, 22 patients (84.6 %), and in the control group, 14 patients (93.3 %) received 4 cycles of treatment. The fatal outcome was found in the research group in 3 people (11.5 %), in the control group in 1 patient (6.7 %) with a diagnosis of COVID-19. The general condition of the patients at the time of the fourth treatment cycle was satisfactory, there were no side effects in the form of redness at the injection site, nausea and vomiting.

Results: There was a deviation from the lower limits of normal in the study group in terms of hemoglobin level in 9 patients (35 %), in the control group in 6 patients (40 %), in neutrophil levels in 1 patient in the study group (3.8 %), in platelet level in 6 patients in the study group (23 %), in 5 patients in the control group (33.3 %), in the level of lymphocytes in 6 patients in the study group (23 %), which is associated with the underlying disease. The minimum values of the indicators did not require correction.

Conclusions: The first results of therapy with a domestic drug based on radium-223 chloride are comparable with the original drug.

Keywords: castration-resistant prostate cancer (CRPC), bone metastases, radionuclide therapy, radium-223 chloride, single-photon emission computed tomography, positron emission tomography

For citation: Sychev PV, Udalov YuD. Results of Evaluation of Four Cycles of Radionuclide Therapy with a Domestic Radiopharmaceutical Based on Radium-223 Chloride for the Treatment of Bone Metastases. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):113–118. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-113-118

Введение

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами имеет крайне неблагоприятный прогноз, характеризуется снижением общей выживаемости (ОВ) и качества жизни пациентов. Смерть от рака предстательной железы (РПЖ) обычно является результатом метастатического КРРПЖ (МКРРПЖ). Историческая медиана выживаемости мужчин с мКРРПЖ составляла менее двух лет [1]. Лечение болевых ощущений в костях у пациентов с РПЖ традиционно включает использование анальгетиков, гормональной терапии, химиотерапии, бисфосфонатов, дистанционной лучевой терапии и радионуклидной терапии с РФЛП, излучающих бета-частицы. Тем не менее, несмотря на это, многие пациенты продолжают испытывать постоянные болевые ощущения, даже при применении мощных опиоидных анальгетиков [2–3]. В этой связи, приобретает актуальность поиск альтернативных подходов к лечению костных метастазов в целях улучшения качества жизни пациентов и снижения нежелательных побочных эффектов.

Альфа-излучающие радиофармацевтические препараты предлагают инновационный метод лечения, обеспечивающий местное облучение на коротких расстояниях (менее 100 мкм) с высокой линейной передачей энергии (high-LET). Это способствует формированию локализованных зон интенсивного облучения, эффективно вызывающих двухцепочечные разрывы ДНК в раковых клетках и ограничивающих проникновение радиации в окружающие здоровые ткани, в отличие от РФЛП, испускающих бета-частицы. Особое внимание заслуживает радия хлорид [²²³Ra], обладающий высокой специфичностью к костной ткани. Этот препарат продемонстрировал свои противоопухолевые свойства в экспериментальных моделях скелетных метастазов клеток рака молочной железы человека, что открывает перспективы для его применения в клинической практике [4, 5].

Радия хлорид [²²³Ra] – целенаправленный альфа-излучатель, который избирательно связывается с участками повышенного метаболизма костной ткани в костных метастазах и излучает альфа-частицы высокой энергии с коротким треком (<100 мкм). Имитируя кальций, радий-223 встраивается во вновь образованную костную строму, особенно в микроокружении остеобластических или склеротических метастазов, образуя комплексы с костным минералом гидроксиапатитом. Высокоэнергетическое альфа-излучение в основном вызывает двухцепочечные разрывы ДНК, приводя к мощному и локализованному цитотоксическому эффекту в целевых областях. Опираясь на данные зарубежных клинических исследований, можно сделать вывод о том, что радия хлорид [²²³Ra] – первый радиофармацевтический препарат, обладающий такой низкой гематологической токсичностью.

Цель: Оценка эффективности и безопасности отечественного радиофармацевтического лекарственного препарата на основе радия-223 хлорида у пациентов с метастазами в кости в сравнении с импортным оригинальным препаратом.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 36 пациентов. Все пациенты были случайным образом распределены в две группы. Исследовательская группа включила 22 чел., которые получили 4 цикла радионуклидной терапии разработанным отечественным радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе радия-223 хлорида. В контрольную группу вошли 14 пациентов, которые получили оригинальный РФЛП.

Исследовательскую группу составили более возрастные пациенты. По стадированию онкологического процесса и прогностическим группам получилось сопоставимое распределение. Продолжительность всего курса лечения для большинства пациентов составила 24 нед (4 нед этапа скрининга, не менее 16 нед периода лечения с кратностью 1 инъекция в 4 нед и 4 нед этапа последующего наблюдения).

Перед включением в исследование и через 4 цикла лечения пациентам было выполнено комплексное инструментально-диагностическое обследование, включающее остеосцинтиграфию (ОСГ) и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA, общий и биохимический анализы крови перед каждым введением, на 3, 4 и 14-е сут после введения. Пациентам, включенным в исследование, было предложено ведение дневника самонаблюдения с последующим анализом полученных результатов врачом-радиологом.

Эффективность лечения отечественным препаратом оценивалась в сравнении с импортным аналогом по степени подавления болевого синдрома, снижению потребления анальгетиков, гематологической токсичности и результатам диагностических исследований.

Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Для оценки показателей провели оценку NPAR TESTS (непараметрические критерии для двух независимых выборок).

Результаты

На момент начала исследования в исследовательской группе 7 пациентов (27 %) не отмечали болевого синдрома, 15 пациентов (59 %) оценивали болевой синдром на 1–3 балла, 2 (7 %) пациентов – на 4–6 баллов и 2 (7 %) пациентов – на 7–9 баллов по шкале ВАШ. Из них обезболивающую терапию не получали 19 пациентов (73,1 %), сильнодействующую обезболивающую терапию получали 3 пациента (11,5 %), 4 пациента принимали НПВС.

В контрольной группе 9 пациентов (59 %) не отмечали болевого синдрома, 4 пациента (27 %) оценивали болевой синдром на 1–3 балла, 1 пациент (7 %) – на 4–6 и

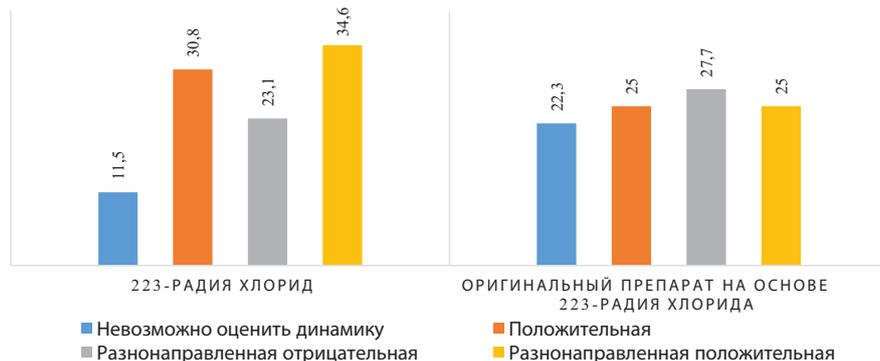


Рис. 1. Данные остеосцинтиграфии исследовательской (слева) и контрольной (справа) групп после проведения 4 циклов РНТ
Fig. 1. Bone scintigraphy data of the research (left) and control (right) groups after 4 cycles of RNT

1 пациент (7 %) – на 7–9 по шкале ВАШ. Из них обезболивающую терапию не получали 11 пациентов (73,3 %), сильнодействующую обезболивающую терапию получал 1 пациент (6,7 %), 3 пациента (20,0 %) принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

В исследовательской группе 22 пациента (84,6 %), а в контрольной группе 14 пациентов (93,3 %) получили 4 цикла лечения. Летальный исход констатирован в исследовательской группе у 3 чел. (11,5 %), в контрольной у 1-го больного (6,7 %) с диагнозом COVID-19.

Общее состояние пациентов на момент проведения четвертого цикла было удовлетворительным, побочные эффекты в виде покраснения в месте введения лекарственных препаратов, тошнота и рвота отсутствовали.

На рис. 1 представлены данные остеосцинтиграфии двух групп пациентов в сравнении после 4-го цикла РНТ.

После 4 циклов у 9 пациентов (34,6 %) в исследовательской группе отмечалась разнонаправленная положительная динамика метаболического процесса в костной ткани. Визуально на рис. 2 отмечается снижение метаболической активности в более чем 50 % ранее определяемых очагах.



Рис. 2. Разнонаправленная положительная динамика по результатам скintiграфии. Исследование до начала РНТ (слева) и исследование после 4 циклов РНТ (справа)

Fig. 2. Multidirectional positive dynamics of the scintigraphy picture. A study before the start of RNT (left) and a study after 4 cycles of RNT (right)

У 6 чел. (23,1 %) выявлена разнонаправленная отрицательная динамика, продемонстрированная на остеосцинтиграфическом изображении одного из пациентов (рис. 3).

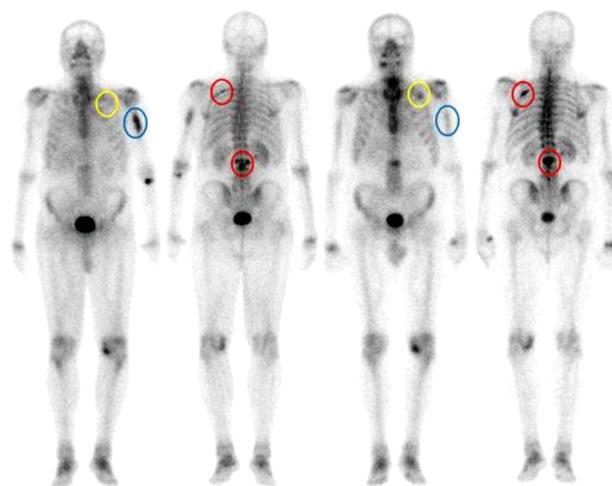


Рис. 3. Разнонаправленная отрицательная динамика по результатам скintiграфии. Исследование до начала РНТ (слева) и исследование после 4 циклов РНТ (справа)

Fig. 3. Multidirectional negative dynamics of the scintigraphy picture. A study before the start of RNT (left) and a study after 4 cycles of RNT (right)

Визуально на рис. 3 отмечается незначительное снижение метаболической активности в ранее определяемых очагах (синим цветом), в некоторых очагах метаболическая активность увеличилась (красным цветом), появился «свежий» очаг в проекции переднего отрезка 2 ребра слева (желтым цветом).

У 8 чел. (30,8 %) присутствовала положительная динамика метаболического процесса в костной ткани (рис. 4). Визуально отмечается снижение метаболической активности по всем ранее определяемым очагам.

Практически во всех метаболически активных очагах, определяемых при остеосцинтиграфии, при сопоставлении КТ-данных, полученных во время исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA на фоне лечения, вне зависимости от динамики метаболической активности, отмечалось нарастание склерозирования. На рис. 5 отражено снижение метаболической активности по данным остеосцинтиграфии.

Повышение метаболической активности при склерозировании на фоне терапии представлено на рис. 6.

В исследовательской группе после 4 циклов радионуклидной терапии по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA у 7 пациентов (27 %) отмечалась разнонаправленная положительная динамика. У 8 чел. (30,8 %) выявлена разнонаправленная отрицательная динамика. У 5 чел. (19,2 %) выявлена отрицательная динамика. У 3 чел. (11,5 %) присутствовала положительная динамика.

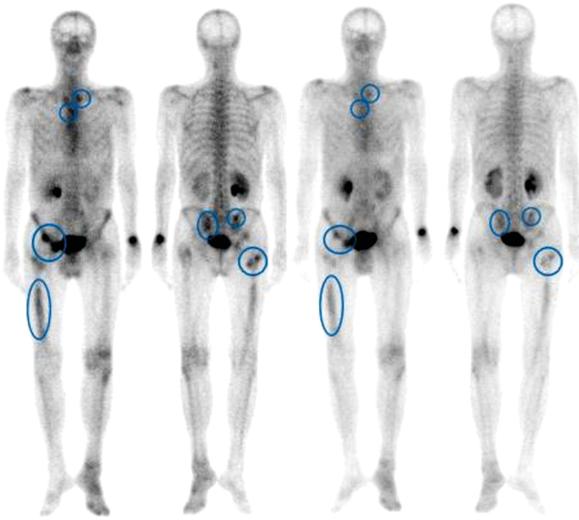


Рис. 4. Положительная динамика по результатам скинтиграфии
Fig. 4. Positive dynamics of the scintigraphy picture

В контрольной группе после 4 циклов радионуклидной терапии оригинальным препаратом на основе ^{223}Ra хлорида по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA у 5 пациентов (33,3 %) отмечалась разнонаправленная положительная динамика. У 5 чел. (33,3 %) выявлена разнонаправленная отрицательная динамика. У 2 чел. (13,3 %) выявлена отрицательная динамика. У 2 чел. (13,3 %) присутствовала положительная динамика.

Оценка гематологической токсичности осуществлялась путем анализа гемоглобина, тромбоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, забор общего анализа

крови проводился перед каждым циклом введения РФЛП. Перед первым циклом лечения анализ средних показателей крови в исследовательской и контрольной группах не выходил за пределы допустимых значений. Отмечалось отклонение от нижних границ нормы в исследовательской группе по уровню гемоглобина у 9 пациентов (35 %), в контрольной группе – у 6 пациентов (40 %), по уровню нейтрофилов у 1 пациента в исследовательской группе (3,8 %), по уровню тромбоцитов – у 6 пациентов в исследовательской группе (23 %) и у 5 пациентов в контрольной группе (33,3 %), по уровню лимфоцитов – у 6 пациентов в исследовательской группе (23 %), что связано с основным заболеванием. Минимальные значения показателей не требовали коррекции. Дополнительно оценивался уровень щелочной фосфатазы, как одного из ферментных опухолевых маркеров костных метастазов при раке предстательной железы. Превышение максимального нормального значения уровня щелочной фосфатазы отмечалось в исследовательской группе у 8 пациентов (31 %), отклонение составляло 146 % от верхней границы нормы, в контрольной группе у 5 пациентов (33,3 %), отклонение составляло 106 % от верхней границы нормы.

По результатам четырех циклов терапии средние показатели крови по-прежнему остались в пределах допустимых значений (табл. 1).

Отклонение от нижних границ нормы на 4-ом цикле лечения отмечалось в исследовательской группе по уровню гемоглобина у 11 пациентов (50 %), в контрольной группе – у 5 пациентов (36 %), у 9 из них в исследовательской группе и у 5 в контрольной группе отмечалась анемия легкой степени тяжести, у 2 пациентов в исследовательской группе отмечалась анемия средней

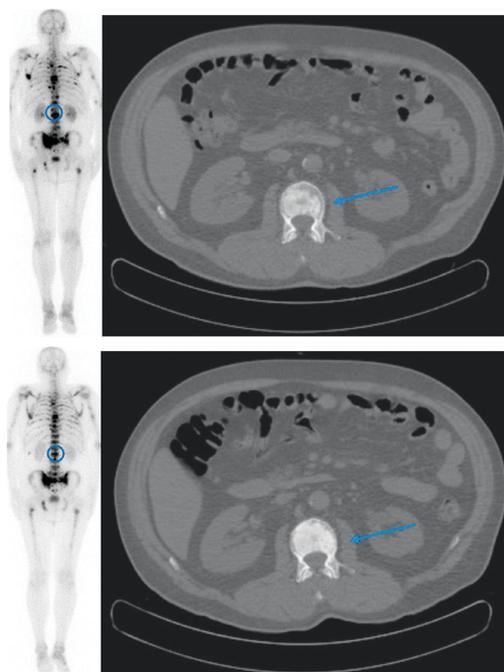


Рис. 5. Визуальное снижение метаболической активности в очаге в проекции L2 позвонка по данным ОСГ до лечения (слева сверху) и ОСГ после 4 циклов РНТ (слева снизу). Склерозирование по данным КТ в том же очаге до терапии (справа сверху) и после 4 циклов РНТ (справа снизу)

Fig. 5. Visual decrease in metabolic activity in the lesion in the projection of the L2 vertebra according to OSG before treatment (top left) and OSG after 4 cycles of RNT (bottom left). Sclerosis according to CT data in the same lesion before therapy (top right) and after 4 cycles of RNT (bottom right)

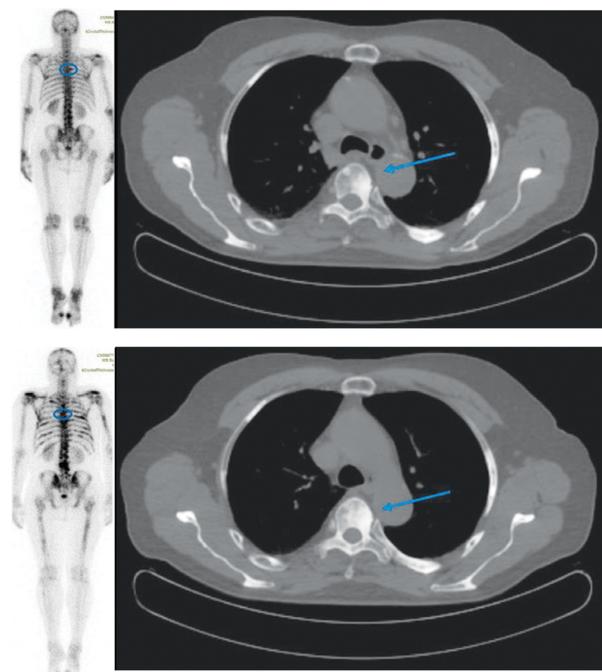


Рис. 6. Визуальное повышение метаболической активности в очаге в проекции Th4 позвонка по данным ОСГ (эффект «вспышки») до лечения (слева сверху) и ОСГ после 4 циклов РНТ (слева снизу). Склерозирование по данным КТ в том же очаге до терапии (справа сверху) и после 4 циклов РНТ (справа снизу)

Fig. 6. Visual increase in metabolic activity in the lesion in the projection of the Th4 vertebra according to OSG (the “flash” effect) before treatment (top left) and OSG after 4 cycles of RNT (bottom left). Sclerosis according to CT data in the same lesion before therapy (top right) and after 4 cycles of RNT (bottom right)

Таблица 1

Гематологические показатели для двух независимых выборок
Hematological levels for two independent samples

Исследовательская группа (разработанный препарат на основе ²²³ Ra хлорида)								
Показатель	N	Среднее	Среднекв. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
						25	50-я (медиана)	75-я
Гемоглобин Hb4	22	114,64	17,778	75	137	105,00	119,50	126,25
Нейтрофилы Neut4	22	3,064	1,1337	1,4	5,1	2,250	2,850	3,725
Тромбоциты PLT4	22	227,82	62,497	137	373	173,25	220,50	265,00
Лимфоциты Lymph4	22	1,127	0,3844	0,4	1,9	0,875	1,100	1,225
Щелочная фосфатаза Alp4	22	104,94	78,047	43	314	53,65	66,85	128,70
Контрольная группа (оригинальный препарат на основе ²²³ Ra хлорида)								
Гемоглобин Hb4	14	118,50	15,001	87	137	105,00	122,50	130,75
Нейтрофилы Neut4	14	3,407	1,0557	1,9	4,9	2,450	3,200	4,450
Тромбоциты PLT4	14	209,21	68,618	110	345	154,75	205,00	255,75
Лимфоциты Lymph4	14	1,869	1,7305	0,5	7,2	1,075	1,250	1,800
Щелочная фосфатаза Alp4	14	96,14	60,047	5	216	61,53	82,50	136,25

степени тяжести, что потребовало коррекции показателей гемоглобина. По уровню нейтрофилов показатели не выходили за минимальные значения нормы в обеих группах. По уровню тромбоцитов у 6 пациентов в исследовательской группе (27 %) и у 5 пациентов в контрольной группе (36 %) отмечалась тромбоцитопения легкой степени тяжести. По уровню лимфоцитов у 6 пациентов в исследовательской группе (27 %) и у 2 пациентов в контрольной группе (14,3 %) отмечалась относительная лимфопения.

По средним значениям показателей крови в обеих группах также не отмечалось значительного отклонения от первого до четвертого цикла (рис. 7).

Следует отметить, что средний уровень щелочной фосфатазы к 4-му циклу снизился на 25 % в исследовательской и на 30 % в контрольной группе.

Превышение максимального нормального значения уровня щелочной фосфатазы на 4-ом цикле отмечалось в исследовательской группе у 4 пациентов (18 %), в контрольной группе – у 3 пациентов (21,4 %) (рис. 8).

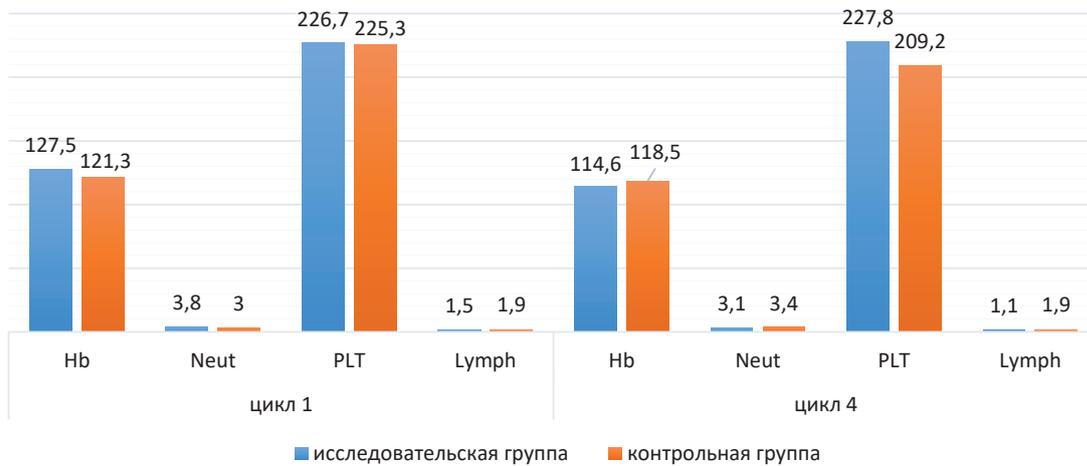


Рис. 7. Разница значений средних показателей крови между 1-ым и 4-ым циклами в исследовательской и контрольной группах
Fig. 7. Difference in average blood counts between cycles 1 and 4 in the study and control groups

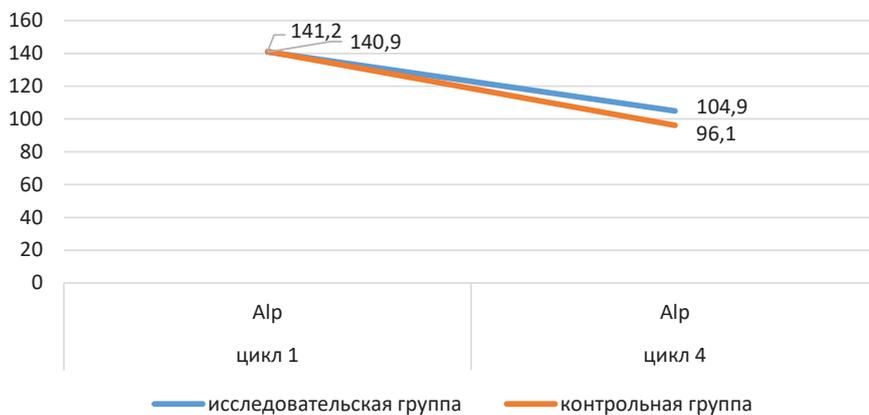


Рис. 8. Динамика снижения уровня щелочной фосфатазы между 1-ым и 4-ым циклами в исследовательской и контрольной группах
Fig. 8. Dynamics of decrease in alkaline phosphatase levels between cycles 1 and 4 in the study and control groups

Таким образом, на момент проведения контрольных обследований после 4-ого цикла радионуклидной терапии радия-223 хлоридом статистически значимых различий не выявлено. Не отмечено явных нежелательных явлений у пациентов обеих групп. Все гематологические отклонения купировались самостоятельно и не требовали коррекции.

Заключение

Разработанный отечественный радиофармацевтический лекарственный препарат уже после 4 циклов радионуклидной терапии не имеет статистически значимых различий по эффективности и по безопасности в сравнении с оригинальным препаратом. Это позволяет его использовать в клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Lowrance W.T., Murad M.H., Oh W.K., Jarrard D.F., Resnick M.J., Cookson M.S. Castration-Resistant Prostate Cancer. AUA Guideline Amendment. *J Urol.* 2018 Dec;200;6:1264-1272. doi: 10.1016/j.juro.2018.07.090. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30086276.
2. Yau V., Chow E., Davis L., et al. Pain Management in Cancer Patients with Bone Metastases Remains a Challenge. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27:1-3.
3. Sartor O. Radiopharmaceutical and Chemotherapy Combinations in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: a New Beginning? *J Clin Oncol.* 2009;27:2417-2418.
4. Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R., et al. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the Alpha-Emitter ²²³Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6250s-6257s.
5. Henriksen G., Bristol K., Bruland O.S., et al. Significant Antitumor Effect from Bone-Seeking, Alpha-Particle-Emitting (²²³Ra) Demonstrated in an Experimental Skeletal Metastases Model. *Cancer Res.* 2002;62:3120-3125.
6. Saad F., Carles J., Gillessen S., Heidenreich A., Heinrich D., Gratt J., Lévy J., Miller K., Nilsson S., Petrenciuc O., Tucci M., Wirth M., Federhofer J., O'Sullivan J.M. Radium-223 International Early Access Program Investigators. 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 Sep;17;9:1306-16. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
7. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosså S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland O.S., Sartor O. ALSYMPCA Investigators. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369;3:213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
8. Shore N., Higano C.S., George D.J., et al. Concurrent or Layered Treatment with Radium-223 and Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone: Real-World Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Prostate Cancer Prostatic.* 2020;23:680-688. doi: 10.1038/s41391-020-0236-0.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. Принята к публикации: 25.01.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.12.2024. Accepted for publication: 25.01.2025.