

Radionuklidová léčba postižení skeletu u generalizovaného karcinomu prostaty

MUDr. Jozef Kubinyi, Ph.D., FEBNM, MUDr. Václav Ptáčník

Ústav nukleární medicíny VFN a 1. LF UK, Praha

Karcinom prostaty patří k nejčastějším mužským malignitám. Většina komplikací a prakticky veškerá mortalita je spojena s metastatickým a kastračně rezistentním stadiem karcinomu prostaty (mCRPC). Kromě chemoterapie a cíleného externího ozáření přichází i podání radionuklidové léčby pomocí osteotropních beta nebo alfa zářičů. V krátkém přehledovém článku autoři uvádějí možnosti a výhody této léčby, její indikace a kontraindikace.

Klíčová slova: generalizovaný karcinom prostaty, terapie radionuklidy, alfa a beta zářiče.

Radionuclide therapy bone involvement in generalized prostate carcinoma

Prostatic carcinoma is one of the most frequent malignant diseases in man. Majority of complications and near all mortality is associated with metastatic and castration-resistant phase of prostate cancer (mCRPC). Except chemotherapy and targeted external radiotherapy it is possible to administer bone seeking beta or alpha emitters. In this short review authors present the possibilities and advantages of this therapy and its indications and contraindications.

Keywords: generalized carcinoma of the prostate, radionuclide therapy, alpha and beta emitters.

Urol. praxi, 2015; 16(4): 152–153

Úvod

Karcinom prostaty je třetím nejčastějším karcinomem v Evropě. Metastazuje primárně do kostí (1). Kostní metastázy mohou vést k závažným komplikacím, jako je selhání kostní dřeně, patologické zlomeniny či míšní komprese. Všechny zmíněné jednotky snižují kvalitu života a mohou případně vést až k úmrtí (2, 3). Léčba metastatického prostatického karcinomu je dnes obvykle založená na kastraci (orchiektomie) a podávání hormonální léčby. Tato léčba sice vede k částečnému ústupu tumoru, ale má jenom dočasnou účinnost a následně se onemocnění dostává do stadia progresivního, kastračně rezistentního karcinomu. V této fázi se pak udává poměrně krátké přežití okolo dvou let (4).

Cílená kostní léčba pomocí otevřených radioaktivních zářičů může zmenšit rozsah postižení a ovlivnit kvalitu života (5, 6). Princip léčby spočívá ve vysoké kumulaci osteotropního radiofarmaka v kostní lézi se zvýšenou osteoplastickou aktivitou. Následně dojde k ozáření okolní změněné kosti.

Beta zářiče – Stroncium-89, Samarium-153, Rhenium-186

Pro paliativní léčbu kostních metastáz u mCRPC se již dříve používají radiofarmaka s beta zářičem. Podmínkou použití radiofarmak je přítomnost bolesti (která se nedá dostatečně ztláčet klasickou analgetickou terapií), vícečetné metastatické kostní postižení a pozitivní scintigrafie skeletu. Tato radiofarmaka vedla k sym-

ptomatické úlevě u více než poloviny pacientů (7, 8). Nicméně délka léčebné odpovědi je limitovaná (týdny až měsíce, zpravidla okolo dvou měsíců) a délka celkového přežití není při terapii beta zářiči prodloužena. Kontraindikací podání beta zářičů je anémie, leukopenie, trombocytopenie, renální insuficience, negativní kostní scintigrafie. Z nežádoucích účinků lze uvést přechodné zvýšení bolestivosti kostních metastáz v prvních dnech po léčbě, nevolnost a zvracení, přechodný útlum kostní dřeně. Vedlejší účinky se vyskytují v různé závažnosti u značné části pacientů. Analgetický efekt léčby zpravidla převažuje nad těmito komplikacemi. U dobrého analgetického účinku a v případě nevýrazných poruch krvetvorby je možno terapii opakovat při minimálním intervalu 2–3 měsíce od poslední aplikace. Bližší informace lze nalézt v příbalovém letáku jednotlivých radiofarmak.

Alfa zářiče – Radium-223

Novou možností ovlivnění kostní choroby u pacientů s mCRPC je použití Radia-223. Radium-223 se obdobně jako vápník zabudovává do přestavující se kosti v těsném okolí kostních metastáz (tvorí komplexy s kostním minerálem hydroxyapatitem). Vysoký lineární energetický přenos alfa částic Radia-223 (80 keV/mikrometr) vede k vysoké frekvenci zlomů dvoušroubovice DNA v okolních nádorových buňkách s cytotoxickým efektem. Uvádí se, že zatímco u beta zářičů je nutných zhruba 1 000 zásahů buňky k dosažení letálního efektu, u al-

fa zářiče stačí k usmrcení buňky 1–4 zásahy. Poškození okolní (zdravé) tkáně je vzhledem k velmi krátkému doletu záření alfa jenom minimální. V kostech se naváže zhruba 60 % Radia-223, zbytek se vyloučí stolicí.

Evropská komise 13. listopadu 2013 schválila Radium-223 dichlorid (Xofigo, Bayer) pro léčbu pacientů se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. Ke schválení došlo na základě výsledků studie ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer, EuduraCT 2007-006195-1), do níž bylo zařazeno 921 pacientů s mCRPC se symptomatickými kostními metastázami, bez viscerálních metastáz a bez maligní lymfadenopatie. Hlavním cílem studie bylo prokázat prodloužení celkového přežití a druhotným cílem studie bylo zhodnotit dobu do výskytu symptomatických kostních příhod. Radium-223 významně prodloužilo celkovou dobu přežití oproti placebo (14,9 vs. 11,3 měs.; HR = 0,70; 95 % IS (0,58–0,83); $p < 0,001$) a významně prodloužilo dobu do výskytu kostní příhody (15,8 vs. 9,8 měs.) a dobu do vzestupu hladin celkové ALP (7,4 vs. 3,8 měs.) i PSA (3,6 vs. 3,4 měs.). Rovněž bylo ve studii prokázáno, že Radium-223 je velmi dobře tolerováno a je vysoce bezpečné z hlediska myelosuprese. Nejčastějšími nežádoucími účinky u více než 10 % pacientů byl průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie (9, 10). Bližší údaje o Radia-223 lze nalézt v příbalovém letáku. V ČR provádí výběr pacientů k terapii multidisciplinární tým komplexního onkologického centra. Indikací je mCRPC s vícečetnými kostními metastázami,

Tabulka 1. Charakteristika radiofarmak (2)

Izotop	Rhenium-186	Samarium-153	Stroncium-89	Radium-223
Poločas, dny	3,8	1,9	50,5	11,4
Podávaná látka	186Re-HEDP	153Sm-EDTMP	89SrCl ₂	223RaCl ₂
Způsob vazby	Ligand bisfosfonátů	Ligand leixidronamu	Podobnost Sr ²⁺ s Ca ²⁺	Podobnost Ra ²⁺ s Ca ²⁺
Terapeutické záření	1 β-částice	1 β-částice	1 β-částice	4 α-částice, 2 β-částice
Stabilní rozpadový produkt	186Os	153Eu	89Y	207Pb
Běžná dávka	1295 MBq	37 MBq/kg	1,5–2,2 MBq/kg	50 kBq/kg
Schválení FDA na základě	Není schválen	Úleva od kostní bolesti	Úleva od kostní bolesti	Prodloužení celkového přežití
Cílová populace pacientů s karcinomem prostaty	Pacienti s bolestivými kostními metastázami	Pacienti s potvrzenými osteoblastickými kostními metastázami	Pacienti s bolestivými kostními metastázami	Pacienti s CRPC se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz

bez viscerálních metastáz a uzlinových metastáz. Před léčbou je bezpodmínečně nutné provést scintigrafii skeletu a krevní obraz (stejně jako u beta zářičů). Aplikace se může provést pouze na oddělení nukleární medicíny, hospitalizace není nutná. Cyklus léčby zahrnuje celkem šest dávek v měsíčních odstupech. Podání Radium-223 může být kombinováno s chemoterapií.

Závěr

Využití radioaktivních zářičů nabízí rozdílný mechanismus účinku oproti chemoterapii či hormonální léčbě. S podáním beta zářičů jsou již dvě desítky let zkušeností a je nesporný jejich výborný paliativní analgetický efekt u kostního postižení mCRPC. Naproti tomu Radium-223 je v terapii kostních metastáz mCRPC novým radiofarmakem, které má jako první prokázanou schopnost prodloužení doby přežití. Očekává se (jsou plánovány a probíhají další studie), že podání vyšší dávky Radium-223 nebo jeho kombi-

nace s jinými léky bude mít ještě lepší výsledek z hlediska prodloužení doby přežití.

Literatura

1. Lange PH, Vessella RL. Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone. *Cancer Metastasis Rev* 1998; 17: 331–336.
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6243–6249.
3. Nieder C, Haukland E, Pawinski A, Dalhaug A. Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Cancer* 2010; 10: 284.
4. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, RUK/06/019). *Eur Urol*. 2014; S0302–2838(14)00969–5.
5. Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer Lett* 2012; 323: 135–146.
6. Saylor PJ, Armstrong AJ, Fizazi K, Freedland S, Saad F, Smith MR, et al. New and emerging therapies for bone metastases in genitourinary cancers. *Eur Urol* 2013; 63: 309–320.
7. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004; 63: 940–945.

8. Serafini AN. Samarium Sm-153 leixidronam for the palliation of bone pain associated with metastases. *Cancer* 2000; 88: 2934–2939.

9. 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: 213–223.

10. Oyen W, Sundram F, Haug AR, et al. Radium-223 Dichloride (Ra-223) for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Optimizing Clinical Practice in Nuclear Medicine centers. *J Oncopathol*. 2015; 3(1): 1–25.

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2015

Autor prohlašuje, že zpracování článků nebylo podpořeno žádnou společností.

MUDr. Jozef Kubinyi, Ph.D., FEBNM

Ústav nukleární medicíny VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
jozef.kubinyi@vfn.cz

