

Radium-223 dichlorid (Xofigo) – v managementu léčby metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty

Eva Kindlová

Radioterapeutická a onkologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Kostní metastázy jsou častou příčinou morbidit a mortality u pacientů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty. Dosud byla léčba omezena na docetaxel jako standardní první linii chemoterapie. Nové studie s cabazitaxelem, abirateronem, enzalutamidem, sipuleucel-T a Ra-223 – Xofigem ukazují prodloužené přežití u CRPC. Radium-223 dichlorid je radioizotop emitující alfa záření s cílovou oblastí v osteoblastických kostních metastázách.

Klíčová slova: kastračně rezistentní karcinom prostaty, PSA, kostní metastáza, Radium-223 dichlorid.

Radium-223 dichloride (Xofigo) – management of the treatment of castration-resistant prostate cancer

Bone metastases cause significant morbidity and mortality in castration-resistant prostate cancer. Until recently, treatment options have been limited to docetaxel, standard first-line chemotherapy. New studies with cabazitaxel, abirateron, enzalutamid, sipuleucel-T and Ra-223 have shown improvement in survival in CRPC patients. Radium-223 dichloride is alpha-emitting radioisotope that targets areas of osteoblastic metastasis.

Key words: castration-resistant prostate cancer, PSA, bone metastasis, Radium-223 dichloride.

Onkologie 2014; 8(1): 24–26

Zhoubné nádory prostaty patří mezi nejčastější maligní onemocnění mužské populace. Ve skupině mužů starších 50 let představuje karcinom prostaty (CaP) přibližně 15 % všech zhoubných nádorů. V této věkové skupině je příčinou úmrtí asi v 9 %. Ve vyspělých zemích Severní Ameriky a Evropy (včetně ČR) je v posledních letech pozorován dlouhodobý trend nárůstu jeho incidence. Na tom, že incidence CaP roste, i na tom, že při stanovení diagnózy je zjištěno zastoupení nižších stadií onemocnění, má velký vliv provádění vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA). Toto vyšetření bylo zavedeno do klinické praxe v 80.–90. letech minulého století. I přes tento pozitivní trend zůstává část onemocnění, která je zachycena, ve stadiu generalizace. V současnosti se odhaduje, že jde asi o 5 % pacientů, zatímco asi před 20 lety to byla prakticky ¼. Odhaduje se, že 40 % pacientů po radikální léčbě časem zgeneralizuje (1, 3, 4, 5).

Je to kromě jiného způsobené i tím, že u části pacientů, jejichž onemocnění je hodnoceno jako lokalizovaný karcinom prostaty (cca 70 %), je po patologickém stagingu přehodnoceno na lokálně pokročilé – s extrakapsulární propagací, postižením semenných váčků, postižením regionálních lymfatických uzlin. Po zhodnocení dalších ukazatelů – charakteristik CaP – jako je vstupní hodnota PSA a GS, se další část nemocných stane vysoce rizikovými pro rozvoj gene-

ralizovaného onemocnění. U metastázujícího CaP naprostá většina metastáz postihuje skelet. Prognóza nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty je variabilní. Přibližně 10 % pacientů s metastázami umírá do 6 měsíců a naopak stejný počet přežívá více než 10 let; polovina nemocných přežívá 3 roky od vzniku metastáz (4).

Počáteční léčbou je redukce hladiny testosteronu a jeho aktivního metabolitu dihydrotestosteronu pomocí hormonální léčby (HT), chirurgické oboustranné orchiektomie nebo medikamentózně – LHRH agonisty, antiandrogeny, event. dalších či jejich kombinací. Časem však přestane nádor na HT odpovídat a onemocnění hodnotíme jako kastračně rezistentní karcinom prostaty (CRPC – castration-resistant prostate cancer), který je definován kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů při kastračních hodnotách testosteronu a minimálně 4 týdny po vysazení HT). V následné léčbě u pacientů v dobrém celkovém stavu je používán od roku 2004 docetaxel, který prokázal prodloužené přežití u pacientů s CRPC.

Současnost rozšířila možnosti léčby o pět dalších preparátů, které prokázaly benefit v přežití v klinických trialech fáze III. (abirateron, cabazitaxel, sipuleucel-T, enzalutamid a radium-223) (1, 4).

1. Chemoterapie – do roku 2004 byl podáván mitoxantron s prednisonem, které přines-

ly zlepšenou kvalitu života, zejména snížením bolesti. V roce 2004 prokázaly dva velké randomizované trialy (docetaxel s prednisonem) prodloužené přežití u generalizovaných CRPC pacientů. V roce 2010 další taxan – cabazitaxel – prokázal prodloužené přežití nejen v první linii léčby chemoterapií, ale i účinnost u buněčných linií nádorových buněk rezistentních vůči chemoterapii, včetně docetaxelu.

2. Nové léky cílené na androgenní receptor – abirateron – acetát selektivně inhibuje enzym 17 α -hydroxylázu/C 17,20 (CYP 17), který je klíčovým enzymem pro syntézu androgenů. Ve studii fáze III u pacientů s CRPC po léčbě docetaxelem prokázal abirateron ve srovnání s prednisonem a placebem prodloužené přežití. Enzalutamid (MDV3100) u CRPC narušuje signální cestu androgenního receptoru více než bicalutamid. V trialu fáze III. prokázal vyšší přežití o 4,8 měsíce u pacientů CRPC primárně léčených docetaxelem, ve srovnání s placebem.

3. Imunoterapie – sipuleucel-T je autologní buněčná imunoterapie stimulující T-buněčnou imunitu u asymptomatických či minimálně symptomatických CRPC (1).

4. Na kosti cílená terapie – zevní radio-terapie (EBRT – external beam radiotherapy) je v současnosti hlavní léčebnou modalitou pro cílenou paliativní léčbu kostních metastáz. Používá se v léčbě lokalizovaných bolestí a pre-

Tabulka 1. Vlastnosti vybraných radiofarmak užívaných k léčbě kostních metastáz u CRPC

radionuklid	částice	eliminace	poločas rozpadu (dny)	energie částic v MeV	síla tkáně (mm)
Radium-223 (Alpharadin)	alfa	tenké střevo	11,4	5,56	< 0,1
Samarium-153 (Quadramet)	beta	ledviny	1,9	0,81	3
Stroncium-89 (Metastron)	beta	ledviny	50,5	1,46	8

Cancer Management and Research 2013: 5

venci neurologických postižení souvisejících s metastázami do skeletu. Jedna či více frakcí radioterapie vede ke kontrole bolesti u 70–80 % pacientů, ale opakování léčby je nutné u více než 25 % pacientů (1). Avšak u CRPC je obvyklé mnohočetné skeletové postižení, kdy lze užít např. polotělové ozáření, které je však spojeno s gastrointestinální a hematologickou toxicitou.

Do této třídy lze zařadit dále dvě skupiny léků – jednak ty, které ovlivňují kostní resorpci a jednak radiofarmaka. Kyselina zoledronová je intravenózně podáváný bisfosfonát, který inhibuje osteoklasty řízenou kostní resorpci. Redukuje sice incidenci kostních příhod, ale neprodlužuje přežití. Denosumab je lidská monoklonální protilátka proti RANKL systému (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Ve studii fáze III. srovnávající denosumab s kyselinou zoledronovou u mužů s CRPC, kdy medián doby do první kostní příhody u denosumabu byl 20,7 měsíce a kyseliny zoledronové 17,1 měsíce, nebyl rozdíl v celkovém přežití. Obě skupiny měly stejný počet nežádoucích příhod, v rameni s denosumabem bylo více osteonekróz čelisti a hypokalcemie stupně 3–4 (1, 3) (tabulka 2).

Do skupiny léků, které jsou cílené na kostní metastázy, dále patří radiofarmaka. Beta-zářiče jako stroncium-89 a samarium-153 jsou užívány k paliativní léčbě bolestivých kostních metastáz. Zvýšeně se absorbují v místech s vyšší osteoblastickou aktivitou. Záření β částic způsobuje postižení DNA, vedoucí ke smrti buňky. Až 80 % pacientů má odpověď na tuto léčbu. Je však většinou limitována na 2–17 týdnů. Ačkoliv je často dobře tolerována, velký dosah β -částic (50–12 000 μ m) způsobuje supresi kostní dřeně, zejména trombocytopenii a leukopenii. V porovnání s nimi je u nově zaváděného radia-223 (Ra-223) dosah menší než 100 μ m. Jedná se o α -zářič

a jeho dosah minimalizuje poškození sousední zdravé tkáně a snižuje se i hematologická toxicita. Poločas rozpadu má 11,4 dne. Rozpad Ra-223 na stabilní olovo-207 probíhá v šesti stupních přes dceřiné rozpadové produkty s krátkou životností a s emisí α , β i γ záření o různých energiích (tabulka 1 a 3).

Hlavní frakce emitovaná jako částice α (jádro helia, 2 protony + 2 neutrony) je v množství 95,3 % a v energetickém rozmezí 5,0–7,5 MeV. Záření γ – frakce emitovaná v 1,1 % (0,01–1,27), je důležitá z hlediska radiační ochrany, protože umožňuje měření radioaktivity přípravku Xofigo (Ra-223) a detekci kontaminace pomocí standardních přístrojů. Frakce emitovaná jako částice β je 3,6 % (průměrné energie 0,445 MeV).

Aktivní složka Ra-223 – jako radium-223 dichlorid – napodobuje vápník a je selektivně cílená na kost, zejména na oblast kostních metastáz tím, že tvoří komplexy s kostním minerálem hydroxyapatitem. Vysoký lineární energetický přenos α záření (LET – linear transfer energy) vede k vysoké frekvenci zlomů dvojité šroubovice DNA v sousedních nádorových buňkách. To má za následek silný cytotoxický účinek. Rovněž další účinky na nádorové mikrostředí včetně osteoblastů a osteoklastů přispívají k účinnosti in vivo (1, 2, 3).

Přípravek Xofigo se aplikuje intravenózní cestou, a proto má 100 % biologickou dostupnost. Je rychle eliminován z krve a preferenčně se ukládá do kostí a kostních metastáz, nebo se vylučuje do střeva. Za 4 hodiny zůstalo v krvi asi 20 % podané aktivity a za 24 hodin klesla na méně než 1 %. Již za 10 minut byla aktivita pozorována v kostech a střevě, za 4 hodiny byla úroveň aktivity v kostech 44–77 % a nebylo pozorováno žádné významné vychytávání v jiných orgánech. Ra-223 je izotop, který se rozpadá a není metabolizován, pouze 5 % se vylučuje

močí a většina stolicí. Vzhledem k tomu, že nemůže být vyloučena interakce s vápníkem, fosfáty či vitamínem D, měly by být tyto preparáty vyloučeny z podávání několik dní před aplikací. Současné podávání s chemoterapií zkoumá klinická studie BC1–10.

Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo – Ra-223 byly hodnoceny ve dvojité zaslépěné, randomizované studii fáze III. ASYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer, EuduraCT 2007–006195–1) u kastročně rezistentního karcinomu prostaty se symptomatickými kostními metastázami, bez viscerálních metastáz a bez maligní lymfadenopatie (tabulka 3). Primárním cílem bylo celkové přežití a sekundárním cílem studie bylo vyhodnocení doby do objevení symptomatických kostních příhod (SSE – symptomatic skeletal event). Do studie bylo randomizováno 921 pacientů v poměru 2:1 ve prospěch Ra-223. Xofigo se podávalo v dávce 50 kBq/kg, intravenózně každé 4 týdny, po dobu šesti cyklů + BSC (best support care – nejlepší podpůrná léčba) nebo BSC. Výsledky ukázaly statisticky významně delší přežití (14,9 vs 11,3 měs.; HR = 0,70; 95 % IS (0,58 – 0,83); $p < 0,001$) a významné prodloužení doby do výskytu SSE (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.) ve prospěch Xofiga.

Ra-223 významně lépe zachovalo kvalitu života oproti placebu i snížilo kostní bolest.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, více než 10%, byly: průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie. Pro podání přípravku Xofigo neexistují žádné známé kontraindikace, ale vzhledem k vylučování střevem je nutno zvážit přínos a riziko u Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. U pacientů s hrozící či přítomnou kompresí míchy a při fraktuře kostí musí být nejprve provedena léčba pomocí standardní péče. Při kombinované léčbě Xofigo+ bisfosfonáty nelze vyloučit zvýšené riziko osteonekróz čelisti (1,3).

Přípravek Xofigo, radium-223 dichlorid, je terapeutický radionuklid a α zářič, určený pro léčbu pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.

Tabulka 2. Odklad symptomatických kostních příhod (SSE) v trialech Phase III v cílené léčbě kostních metastáz CRPC

preparát (trial, rok)	mechanismus působení	stav onemocnění	porovnání	hazard ratio	čas do 1 SSE, měsíce
kys. zoledronová (Zometa 039, 2002)	Bisfosfonát – inhibice osteoklastů	BM mCRPC, asymptomatický	placebo	0,80	13,8 vs. 10,6 (0,02)
Denosumab (2010)	RANK-L protilátky – inhibice osteoklastů	BM mCRPC, asymptomatický	kys. zoledronová	0,82	20,7 vs. 17,1 (0,008)
Radium-223 (ALSYMPCA)	Radiofarmakum napodobující vápník	BM mCRPC, symptomatický	placebo + BSC	0,61	13,6 vs. 8,4 (0,00046)

Cancer Management and Research 2013:5

Tabulka 3. Radiofarmaka u vybraných randomizovaných trialů u mužů s CRPC

trial, dávka	porovnání	celkové přežití	zmírnění bolesti	vedlejší účinky	poznámka
Stroncium-89					
Kanada 400 MBq x 1 adjunct to RT (n = 126)	placebo	žádný rozdíl	žádný rozdíl	zvýšení hematologické toxicity se Sr-89	rozdíl v progresi bolesti, PSA, ALP, QoL ve prospěch Sr-89
Británie 200 MBq x 1 (n = 284)	EBRT (F nebo HB)	žádný rozdíl	žádný rozdíl	pokles WBC a PLT o 30–40 % se Sr-89	nová RT méně častá u Sr-89 (P < 0,01)
EORTC 150 MBq x 1 (n = 203)	lokální RT	RT vyšší vs. Sr-89	žádný rozdíl	žádný rozdíl mezi skupinami	žádný rozdíl v PFS nebo TTP; PSA odpovídá v 10–13 %
Samarium-153					
Serafini, et al. 0,5 nebo 1,0 mCi/kg x 1 (n = 118; 68 % PC)	placebo	žádný rozdíl	jen s 1,0 mCi/kg dávka-y	průměrné WBC a úplný pokles PLT 3100/μl a 118 000 μl s 1,0 mCi/kg	72 % a 43 % úleva od bolesti za 4 a 12 týdnů s 1,0 mCi/kg
Sartor, et al 1,0 mCi/kg x 1 (n = 152)		žádný rozdíl	signifikanční redukce během 1–2 týdnů trvající do 4 týdnů	průměrné WBC a úplný pokles PLT 3100/μl a 127 000 μl s Sm-153	signifikanční redukce užívání opioidů za 3 a 4 týdny s Sm-153; lze opakovat
Radium-223					
ALSYMPCA 50 kBq/kg x 6 (n = 809)	placebo	14,0 vs. 11,2 měs (P = 0,00185)	nepopsány	průmry, zvracení; G ≥ 3 ANC (2 %) a PLT (4 %)	signifikanční odklad v SREs a zlepšení PSA a ALP
Cancer Management and Research 2013;5					

Statisticky významně prodlužuje přežití u pacientů s CRPC ve srovnání s placebem. Radium-223 má rovněž příznivý bezpečnostní profil a nepřekrývající se mechanismus účinku s ostatními novými léky určenými k léčbě metastatického CRPC. Odpověď na otázku jeho sekvenčního či konkomitantního podávání však stále hledáme.

Závěr

Na ESMO Consensus Conference Guidelines 2012, která se zabývala karcinomem prostaty, kromě jiného proběhla i diskuze týkající se systémové terapie. Za přítomnosti multidisciplinárního panelu odborníků bylo na otázku léčby po selhání docetaxelu odpovězeno, že pacientům v celkově dobrém stavu je možno nabízet některý z dále uvedených preparátů, pokud jsou v příslušné zemi dostupné a je možno je tam podávat. Jednalo se o Cabazitaxel, Enzalutamid, Abirateron a Radium – 223 (6).

Xofigo (radium-223 dichlorid) byl 13. listopadu 2013 schválen Evropskou komisí (EK) pro léčbu

dospělých mužů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. Toto rozhodnutí následuje po doporučení Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ze září 2013. Schválení přípravku Xofigo podpořila data z klíčové studie fáze III ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer).

Evropská urologická asociace (EAU) uvádí v Guidelines on Prostate Cancer 2013 – v doporučeních Ra-223 ve stejné indikaci (7).

Podpořeno z výzkumného projektu PRVOUK P 27/2012 Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty v Praze.

Literatura

1. Hafeez S, Parker Ch, Royal Marsden Hospital, UK, Expert Opin., Invest. Drugs, 2013; 22:3, 379–387, Radium-223 for the treatment of prostate cancer.
2. Parker C, Nilson S, Heindrich D, Helle SI, Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2013; 18213–223.
3. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. Cancer Management and Research 2013; 5: 1–14.

4. Fínek J. Xofigo (radium-223 dichlorid) v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Klin. Onkol. 2013; 226(6).

5. Kolombo I, Kolombová J, Dvořáček J, Hanuš T. Skeletální postižení v uroonkologii, Galen, 2005.

6. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 A. Horwich1,*, J. Hugosson2, T. de Reijke3, T. Wiegel4, K. Fizazi5, V. Kataja6, Panel Members t.

7. Heidenreich A (chair), Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, EAU 2013; Guidelines on Prostate Cancer. Podpořeno z výzkumného projektu PRVOUK P 27/2012 Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty v Praze.

Článek přijat redakcí: 5. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2014

MUDr. Eva Kindlová

Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, Praha 10
kindlovae@fnkv.cz