

Rádium ^{223}Ra v liečbe malígnych nádorov kostí

MUDr. Hubert Poláček, Ph.D.¹, prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.², doc. MUDr. Ivan Režňák, CSc.¹

¹Klinika nukleárnej medicíny UNM a JLF UK Martin

²Urologická klinika UNM a JLF UK Martin

Rádium ^{223}Ra vo forme izotonického roztoku chloridu radnatého je moderný liek (rádiofarmakum) nukleárnej medicíny, ktorý vďaka farmakologickým vlastnostiam podobným vápniku a vysokej energii vyžarovaných alfa častíc uvoľnených pri jeho premene selektívne pôsobí v kostnom systéme. Štúdie základného a klinického výskumu už potvrdili a v súčasnosti detailnejšie skúmajú liečivé vplyvy rádia ^{223}Ra na progresívne nádorové postihnutie kostí vyvolávajúce u pacientov s viacerými onkologickými diagnózami fatálne dôsledky pre organizmus ako celok. Vďaka výsledkom štúdie ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer) dokladajúcim predĺženie celkového prežívania pacientov s kastrochne rezistentným karcinómom prostaty so symptomatickými kostnými metastázami po liečbe ^{223}Ra bol liek pre túto populáciu registrovaný vo väčšine rozvinutých krajín. Prezentovaný prehľadový článok uvádza aktuálne a v slovenskej odbornej verejnosti málo známe fakty o rádiu ^{223}Ra , predovšetkým z pohľadu špecialistov nukleárnej medicíny a farmácie, ktorí sú priamo zodpovední za objav, výrobu, výskum, formulácie klinických odporúčaní a v neposlednom rade aj za aplikáciu rádiofarmaka pacientom.

Kľúčové slová: rádium ^{223}Ra , rádionuklidová liečba, alfa častice, beta častice, nádory kostí, metastázy, karcinóm prostaty

Radium ^{223}Ra in the treatment of bone malignancies

Radium ^{223}Ra (radium-223) in aqueous isotonic radium dichloride solution is a modern bone seeking nuclear medicine agent (radiopharmaceutical) which mimics calcium and acts via high-energy alpha decay. Many preclinical and clinical research studies have already confirmed the antitumor action of radium ^{223}Ra in progressive metastatic bone tumors. Current studies and clinical trials are focused to explain the mechanisms of radium action and validate the treatment in proper patient groups. Thanks to the results of ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer) trial, confirming the overall survival benefit of radium ^{223}Ra , it has been approved in developed countries to treat selected castration-resistant prostate cancer patients with symptomatic bone metastases. The presented review article introduces the general and still poorly known facts about radium ^{223}Ra from the point of view of nuclear medicine physicians and pharmacists, which are directly involved in the discovery, research, manufacturing, clinical guidelines development, and, last but not least, clinical administration of the radiopharmaceutical to individual patients.

Key words: radium ^{223}Ra , radionuclide therapy, alpha particles, beta particles, bone tumors, metastases, prostate cancer

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(5): 300–307

Vlastnosti rádia, jeho výskyt v prírode a príprava

Rádium je ťažký kov s biologickým správaním podobným vápniku, s ktorým je v rovnakej skupine periodickej tabuľky prvkov. V prírode sa nachádza v stopových množstvách najmä v tórovej a uránovej rude vo forme štyroch izotopov: ^{228}Ra , ^{226}Ra , ^{224}Ra a ^{223}Ra . Všetky prirodzene sa vyskytujúce a aj ďalšie známe izotopy rádia sú nestabilné. Pri ich rádioaktívnej premene na stabilné olovo alebo bizmut dochádza k vyžiareniu (emisii) viacerých vysokoenergetických častíc alfa a beta, malá časť energie sa uvoľňuje aj vo forme fotónov gama žiarenia. Príprava väčšieho množstva akéhokoľvek izotopu rádia v čistej podobe je extrémne náročná z hľadiska získavania a spracovania zdrojových surovín ako aj radiačnej bezpečnosti. Preto sa realizuje iba na niekoľkých špecializovaných pracoviskách vo svete.

Historické pozadie liečby rádiom

Po objave rádia a polónia, za ktorý sa v roku 1903 podelili s Henrim Becquerelom o Nobelovu cenu manželka Maria (rodená Skłodowska) a Pierre

Curie, dostala v roku 1911 druhú Nobelovu cenu už iba Maria za vývoj náročnej metodiky izolácie rádia.

Veľmi rýchlo po zvládnutí výroby už malého množstva rádia boli zistené jeho liečivé účinky. Väčšina energie z rádioaktívnej premeny sa v ľudskom tele efektívne absorbuje vo vrstve tkaniva hrubej maximálne niekoľko milimetrov, v ktorej následne dochádza k bezbolestnému poškodeniu až zničeniu buniek. Už na začiatku 20. storočia ploché aplikátory s rádiom zázračne vymazávali rôzne povrchovo prominujúce chorobné procesy vrátane zhubných nádorov, a stali sa tak prvými nástrojmi brachyterapie, pôvodne označovanej Curietherapie (1, 2).

Následne sa roztoky solí ^{226}Ra a ^{228}Ra stali prvými medicínsky testovanými rádioaktívnymi liekmi (dnes označovanými ako rádiofarmaká) pôsobiacimi najmä na choroby kostí (3, 4, 5) vďaka vápniku podobnej farmakokinetike. Obdobie slávy si pamätá aj najmenej stabilný, prirodzene sa vyskytujúci izotop ^{224}Ra , využívaný najmä v Nemecku po 2. svetovej vojne na liečbu kostnej tuberkulózy a ankylozujúcej spondylitídy (6).

Väčšiemu rozšíreniu systémovej terapie rádiom až dodnes vždy zabránili štúdie jeho

neskorých, často zhubných nežiaducich účinkov objavujúcich sa s viacročným odstupom od zavedenia prípravkov alebo profesionálnej expozície rádiom (7, 8, 9, 10). Veľkým paradoxom modernej medicíny je, že protinádorové účinky systémovo podaného rádia sú známe omnoho kratšie ako jeho karcinogénne účinky.

Izotop ^{223}Ra , ktorý je predmetom prezentovaného článku, bol podrobnejšie skúmaný od druhej polovice 50. rokov 20. storočia prevažne z toxikologického hľadiska (11). Tri hlavné predpoklady na jeho klinické využitie boli splnené až na začiatku nového milénia:

1. Zvládnutie ekonomicky návratného spôsobu prípravy – vyvinutý nórskeymi vedcami R. H. Larsenom, G. Henriksenom a Ø. S. Brulandom. V roku 1997 bola kvôli nemu založená spoločnosť Algeta ASA. Metodika bola patentovaná v roku 2003. Po preukázaní účinnosti v klinickej štúdii ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer) sa Algeta ASA stala súčasťou etablovanej spoločnosti Bayer AG, ktorá v súčasnosti rádiofarmakum distribuuje globálne.

2. Dostatočné skúsenosti s klinickým použitím analogických na kostné tkanivo cielených – osteotropných rádiofarmák, pri ktorých sa vzhľadom na ich nižšiu biologickú účinnosť už v minulosti podarilo lepšie identifikovať aj prekonávať nežiaduce účinky. Týmito prípravkami sú doteraz v zahraničí rozšírené rádiofarmaká vyžarujúce iba beta častice.
3. Pokroky v organizácii onkologického klinického výskumu umožňujúce skúšanie lieku na starostlivo vybranej úzkej skupine pacientov s jedným typom a štádiom nádorového ochorenia, porovnanie jeho účinkov s účinkami placebo alebo inej liečby a nakoniec dôsledné štatistické vyhodnotenie získaných údajov.

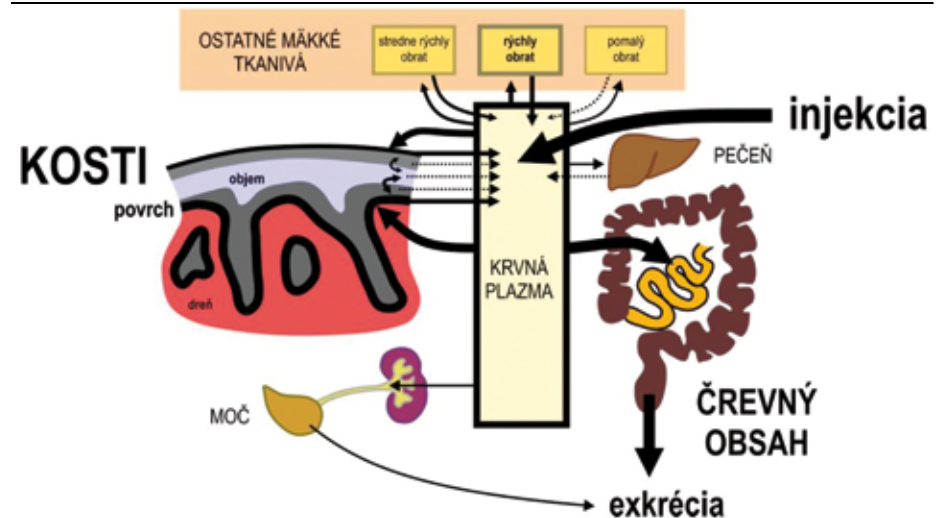
Liečivé účinky systémovo podaného rádia (do krvného obehu)

Prakticky všetky účinky rádia, rovnako ako iných terapeutických rádiofarmák, sú určené jeho farmakokinetikou, iba málo závislou od (fyzikálnej) rozpadovej charakteristiky a rádiobiologickým pôsobením emitovaných častíc v príslušnom biologickom kompartmente. Jednoducho povedané, čím viac rádiofarmaka sa dostane k cieľovým bunkám, tým viac ich bude rádioaktivitou poškodených až zničených, a tým menej môžu byť zapojené do ovplyvňovaného (chorobného) procesu.

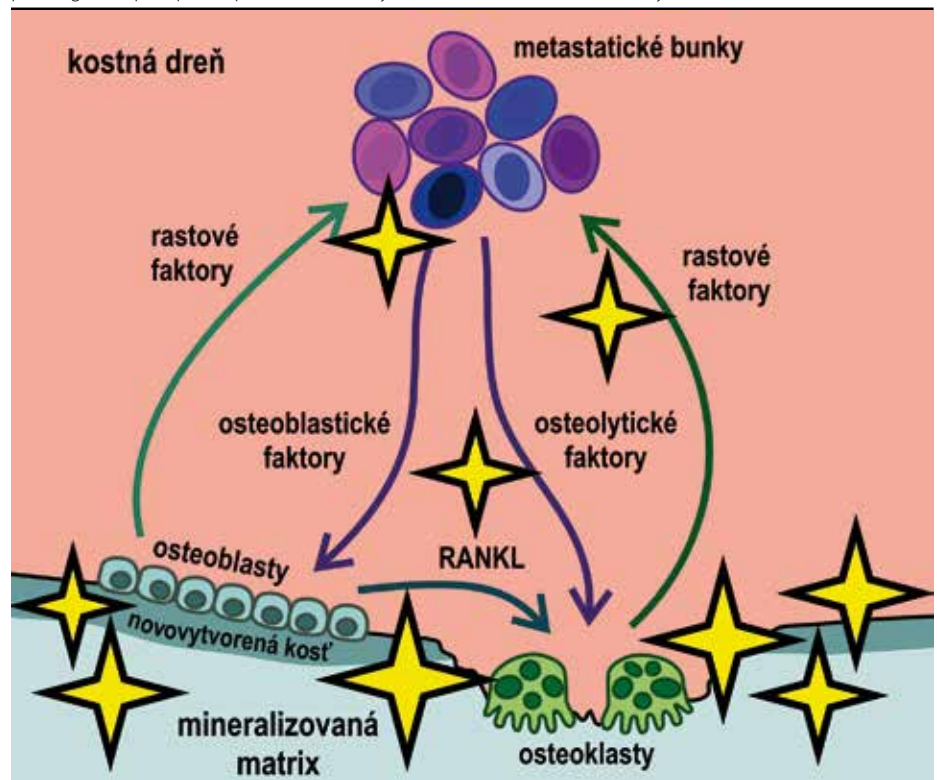
Obrázok 1 ukazuje farmakokinetiku rádia v tele zdravého človeka. Z nej je na prvý pohľad zreteľné, že rádio sa ukladá prakticky iba v kostiach v kompartmentoch kostného povrchu a objemu (nie v dreni), a preto môže účinne pôsobiť iba na nádory vychádzajúce z kostných buniek alebo nádory priamo interagujúce s kosťou.

Menej ako 20-ročné skúsenosti s použitím rádia ^{223}Ra vo výskume onkologických ochorení poukázali na hlavný prínos jeho použitia pri nádoroch vytvárajúcich sklerotické kostné lézie, do ktorých sa vďaka lepšiemu prekrveniu a výrazne zvýšenej kostnej prestavbe môže dostať rádovo väčšie množstvo rádiofarmaka ako do normálnej kosti (13). Paradoxne pritom doteraz nie je jasné, či rádio pôsobí najmä ničením už existujúcich a zobrazovacími metódami objektivizovateľných lézií, alebo prevažne na mikroskopickej úrovni práve založených mikrometastáz. Reálny dolet z biologického hľadiska najúčinnějších alfa častíc v kostnom tkanive je totiž menší ako 100 mikrometrov (10 priemerov kostných/metastatických buniek), čo málokedy stačí na doručenie dostatočnej cytotoxickej dávky do kostnej lézie, často veľkej aj niekoľko centimetrov.

Obrázok 1. Distribučné kompartmenty rádia ^{223}Ra . Modifikované z ICRP 1993 (12)



Obrázok 2. Kostná lézia pri metastatickom postihnutí skeletu. Šípky znázorňujú aktívnu spoluprácu nádorových buniek s nenádorovými kostnými bunkami. Keďže rádioium ^{223}Ra (hviezdičky) dokáže doručiť letálnu dávku žiarenia do oblasti rozhrania nádorových a nenádorových buniek, dokáže patologickú spoluprácu prerušiť z viacerých strán. Modifikované z Body et al. 2015 (15)



Navyše, zatiaľ osamotená, no metodicky výborne zvládnutá štúdia na zvieracom modeli kostných metastáz karcinómu prsníka potvrdila účinnejšie preventívne ako liečebné podanie rádia (14), poukazujúc na kľúčový význam ovplyvnenia zdravej kosti. Žiarením poškodené, prípadne rádio stálo v dostatočnej koncentrácii obsahujúce kostné tkanivo je pre krvou sa šíriace (hematogénne diseminované) nádorové bunky menej atraktívne ako normálna kosť.

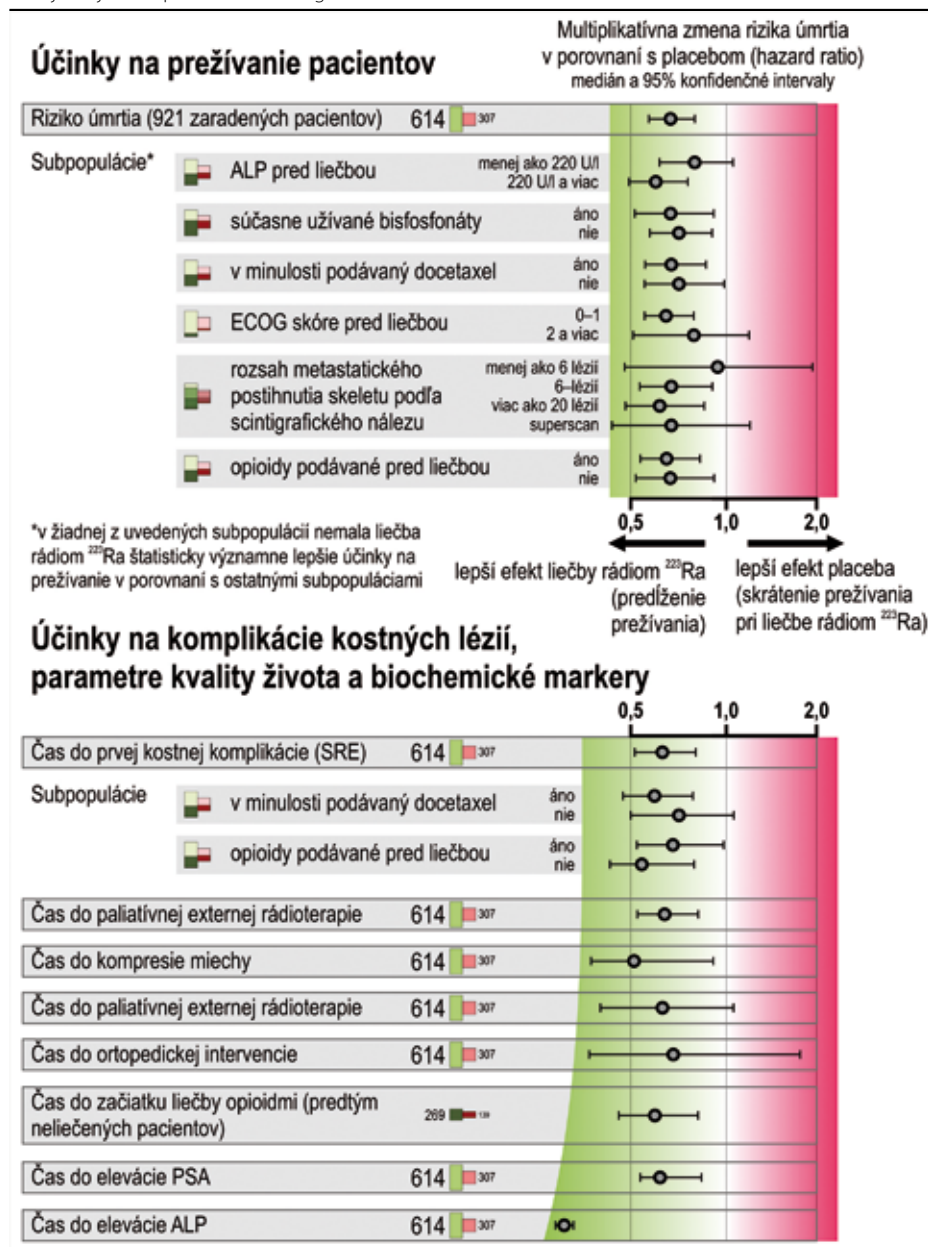
Je známe, že normálna kosť poskytuje viacerým nádorom v pokročilých štádiách optimálny terén na ďalší rast. Z aktívnej spolupráce kost-

ných a nádorových buniek dokumentovanej čoraz väčším počtom prác molekulárno-biologického výskumu (15) vyplývajú často devastujúcejšie dôsledky tzv. kostných lézií (tvorených okrem vlastnej metastázy nádoru aj zapojenou kostnou strómou – obrázok 2) na organizmus, aké by mal rast samotného nádoru (13).

Výskum rádia ^{223}Ra v liečbe nádorov

Pred prvým schválením klinického použitia rádia ^{223}Ra v roku 2013 v liečbe kastrocenne rezistentného karcinómu prostaty so sympto-

Obrázok 3. Hlavné výsledky štúdie ALSYMPCA. Nemožnosť štatisticky odlišiť subpopulácie s lepším a horším efektom poukazuje na silný a relatívne málo špecifický protinádorový efekt rádia ^{223}Ra . Zdroj údajov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00699751>.



matickými kostnými metastázami (16) boli publikované výsledky z viac ako 20, prevažne farmakologických a toxikologických štúdií dokladajúce jeho účinnosť a bezpečnosť. V roku 2011 už prebiehalo alebo bolo ukončených 9 klinických štúdií, ktoré skúmali účinnosť a bezpečnosť lieku pri karcinóme prostaty a prsníka s kostnými metastázami. Presvedčivé výsledky prvej ukončenej štúdie 3. fázy – ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer) zverejňované postupne od roku 2011 (17, 18, 19, 20) a zhrnuté v obrázku 3 spustili lavínu ďalších, do konca roka 2015 dohromady 35 začatých klinických štúdií.

Nové klinické štúdie ^{223}Ra sa snažia:

- potvrdiť účinnosť, efektívnosť a bezpečnosť lieku v charakteristických populáciách, napr.

s rovnakou rasou v Japonsku (*NCT01565746*, *NCT01929655*) alebo poistením v USA (*NCT02518698*),

- rozšíriť indikačné kritériá pre pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v porovnaní so štúdiou ALSYMPCA a súčasnou praxou – tabuľka 1 (napr. *NCT02582749*, *NCT02656563*),
- nájsť správne kritériá na výber pacientok s metastatickým karcinómom prsníka do zaslepanej randomizovanej štúdie 3. fázy, ktorá by sa stala základom pre klinické použitie lieku aj v tejto indikácii (*NCT02366130*, *NCT02258464*, *NCT02258451*),
- preskúmať účinnosť a bezpečnosť lieku pri vyšších podaných aktivitách ako 55 kBq/kg v rámci jednej aplikácie alebo pri väčšom

počte aplikácií ako 6 charakteristikom pre štúdiu ALSYMPCA, väčšinu ďalších štúdií a aj súčasnú prax (*NCT01934790*, *NCT02023697*),

- rozšíriť dodnes stále nedostačujúce poznatky o prediktorech a biomarkeroch účinnosti liečby, farmakokinetike a farmakodynamike rádia ^{223}Ra pri metastatickom postihnutí kostí (napr. *NCT02034552*, *NCT02429804*, *NCT02346526*),
- potvrdiť účinnosť a bezpečnosť lieku pri iných ochoreniach ako už spomínanom karcinóme prostaty a prsníka, konkrétne pri metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc (*NCT02283749*), obličky (*NCT02406521*), štítnej žľazy (*NCT02390934*), mnohopočetnom myelóme (*NCT02605356*) alebo vysokorizikovom osteosarkóme (*NCT01833520*),
- preskúmať účinnosť a bezpečnosť kombinácií iných liekov a rádia ^{223}Ra pri metastatickom karcinóme prostaty (napr. *NCT02034552*, *NCT02484339*, *NCT02043678*) a prsníka (napr. *NCT02258451*),
- z dlhodobého hľadiska podrobne zdokumentovať bezpečnostný profil a prípadné neskoré nežiaduce účinky lieku (*NCT02141438*, *NCT02312960*).

Vývoj klinického skúšania rádia ^{223}Ra do konca roka 2015 spolu s nárastom publikácií z výskumu ^{223}Ra evidovaných v medicínskej databáze PubMed je graficky znázornený na obrázku 4. Na prvý pohľad je z neho jasný rastúci vedecký úspech a popularita lieku.

Porovnanie s podobne pôsobiacimi/konkurenčnými liekmi

Tabuľka 1 schematicky zhrňa pôsobenie rádia ^{223}Ra a iných liekov alebo liečebných postupov, ktorých účinky možno s účinkami ^{223}Ra porovnať z hľadiska mechanizmu pôsobenia, typu cieľových buniek alebo žiadanej terapeutického efektu.

Vyplýva z nej, že liečba rádiom ^{223}Ra patrí z krátko- a strednodobého hľadiska medzi najbezpečnejšie dostupné prostriedky predlžujúce prežívanie pacientov s pokročilým nádorovým postihnutím kostí.

V populácii pacientov s kastrochne rezistentným štádiom karcinómu prostaty so symptomatickými kostnými metastázami (bez viscerálnych metastáz) sa liečba rádiom ^{223}Ra ujala ako jedna z odporúčaných alternatív prvej voľby (21) s preukázanou podobnou účinnosťou, akú má liečba docetaxelom (22, 23), abiraterónom (24) alebo enzalutamidom (25). U pacientov po liečbe docetaxelom bola potvrdená podobná terapeutická účinnosť rádia ^{223}Ra (17), abiraterónu (26),

enzalutamidu (27) a kabazitaxelu (28). Navyše, liečba rádiom ^{223}Ra je v súčasnosti odporúčaná ako jedna z mála alternatív, potenciálne predlžujúcich prežívanie pacientov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty, ktorým progredujú kostné metastázy po už absolvovanej liečbe docetaxelom aj modernými antiandrogénmi.

Odhladnuc od zjednodušení daných limitovaným priestorom článku, ako aj moderného trendu vyhýbať sa výskumným porovnaniam liekov, fungujúcim odlišným mechanizmom, sú zjavné predpoklady dobrej účinnosti rádia ^{223}Ra aj pri iných typoch metastatických nádorov. Klinický výskum ostatných kostných/do kostí metastazujúcich nádorov je v porovnaní s pokročilým karcinómom prostaty náročnejší pre variabilnejšiu povahu lézií a aj celkovú prognózu pacientov závisiacu vo významnejšej miere od vývoja viscerálnych ako kostných metastáz. Na druhej strane, vzhľadom na odlišné mechanizmy pôsobenia je predpoklad potenciačných protinádorových účinkov pri súčasnom použití rádia ^{223}Ra a takmer každého ďalšieho protinádorového lieku.

Závažné neskoré nežiaduce účinky, známe z expozície ostatnými izotopmi rádia (10, 7, 8, 9) a potvrdené aj v základnom výskume rádia ^{223}Ra (11, 29), limitujú jeho použitie pre pacientov s predpokladanou dĺžkou dožitia v ráde niekoľkých desiatok mesiacov.

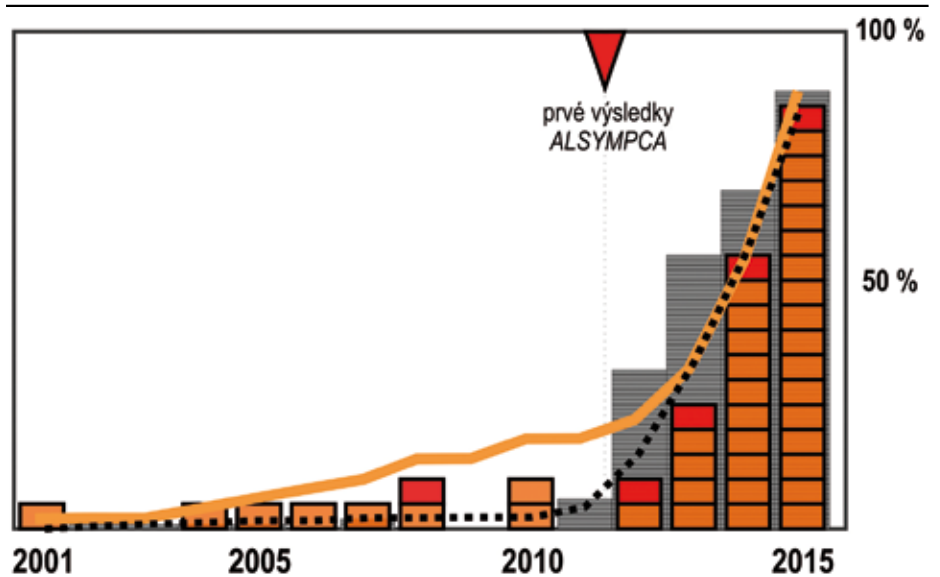
Využitie rádia ^{223}Ra v rutinej praxi

Kritériá na zaradenie pacientov do štúdie ALSYMPCA sa s malými zmenami preniesli aj do schvaľovacieho rozhodnutia Európskej lekárskej agentúry a s ním spojenéj rutinej klinickej praxe - tabuľka 2.

Komplikovanej problematike možností voľby medzi liečbou rádiom ^{223}Ra a alternatívnymi prípravkami indikovanými v podobných subpopuláciách pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty sa podrobne venujú mnohé prehľadové štúdie (30, 31) a aj najnovšie smernice Európskej onkologickej a urologickej spoločnosti (21, 32).

Vďaka nedávno zverejneným pozitívnym výsledkom ďalšej ukončenej klinickej štúdie 3. fázy, ktorá bola súčasťou tzv. programu skorej dostupnosti (EAP – Early Access Program) viacerých moderných liekov predlžujúcich prežívanie pacientov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty (33), sa môže v dohľadnom čase očakávať rozšírenie indikačných kritérií pre liečbu rádiom ^{223}Ra aj pre pacientov bez kostných bolestí, ktorí zároveň užívajú niektorý z antiandrogénov novej generácie (takéto použitie doteraz mimo klinických štúdií nebolo odporúčané).

Obrázok 4. Klinické skúšania rádia ^{223}Ra a s nimi súvisiace medicínske publikácie v rokoch 2001 až 2015*. Znázornené sú počty štúdií začínajúcich v danom roku (oranžové a červené bloky, červené bloky znázorňujú štúdie 3. fázy), impaktovaných publikácií (sivé bloky) a príslušné kumulatívne krivky (oranžová – štúdie, prerušovaná – publikácie). Hodnota 100 % predstavuje 20 (kumulatívne 50) štúdií alebo 100 (kumulatívne 300) publikácií v danom roku.



*Podľa: <https://clinicaltrials.gov>; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed – vyhľadavanie so zadaním: „(radium 223 prostate) or (radium 223 breast) or (radium 223 thyroid) or (radium 223 bone) or (radium 223 pain) or (radium 223 cancer) or (radium 223 metastases) or (radium 223 clinical) or (radium 223 nuclear)“; referencie nesúvisiace s medicínskym využitím rádia ^{223}Ra boli vyradené.

Pri iných onkologických diagnózach ako karcinóm prostaty zatiaľ klinický výskum nedospel ani do spustenia štúdie 3. fázy. Na rutinnú liečbu rádiom ^{223}Ra si preto, žiaľ, mnoho potenciálne vhodných kandidátov bude musieť niekoľko rokov počkať.

Informácie pre uro-/onkológov, pred indikáciou liečby rádiom ^{223}Ra

1. Liečbu rádiom ^{223}Ra dnes možno indikovať iba pacientom s kastračne rezistentným karcinómom prostaty so symptomatickými kostnými metastázami, ktorí spĺňajú kritériá EPAR uvedené v tabuľke 1.
2. Hlavný cieľ liečby rádiom ^{223}Ra nie je paliácia bolesti, ale predĺženie prežívania pacientov s dominantným postihnutím skeletu nádorovým procesom. Rádium ^{223}Ra zlepšuje parametre kvality života podobne ako ďalšie systémovo pôsobiace protinádorové lieky predlžujúce prežívanie. Rovnako ako všetky lieky doteraz využívané v rutinej praxi nedokáže úplne vyliečiť chorobu.
3. Pred schválením liečby rádiom ^{223}Ra je žiaduca konzultácia aktuálnych výsledkov a nálezov pacienta s pracoviskom nukleárnej medicíny, ktoré bude liek aplikovať.
4. Pre potvrdenie správnej indikácie a zároveň zvýšenie pravdepodobnosti úspechu liečby je potrebné realizovať zobrazovacie vyšetrovanie na vylúčenie viscerálnych a veľkých uzlinových metastáz. V opačnom prípade

je významne vyššie riziko nezvládnuteľnej progresie ochorenia mimo kostného systému a aj riziko neschválenia úhrady liečby poisťovňou napriek správne vybranému pacientovi.

5. Najmä pacienti s rozsiahlym metastatickým postihnutím kostí verifikovaným scintigraficky (až do obrazu tzv. superscanu) a pacienti po predchádzajúcej cytostatickej liečbe majú výraznejšie porušenie krvotvornú funkciu kostnej drene. V prípade prebiehajúceho presunu hematopoézy do periférie po vytlačení drene z pôvodnej axiálnej lokalizácie rastúcimi metastázami alebo deštrukcie veľkej časti drene chemoterapiou býva účinnosť liečby rádiom ^{223}Ra limitovaná a akcentujú sa jej hematologické nežiaduce účinky – najčastejšie anémia a trombocytopenia (34, 35). Naopak, pri zachovaní drene v pôvodnej lokalizácii diagnostikovateľnej pomocou scintigrafického vyšetrenia s technéciom ^{99m}Tc značenými koloidmi sa dá očakávať priaznivý efekt liečby rádiom ^{223}Ra (35).

Informácie pre uro-/onkológov, v ktorých starostlivosti je pacient aktuálne liečený rádiom ^{223}Ra

1. Pri absencii lokalizovaných príznakov poukazujúcich napr. na vývin patologickej fraktúry alebo kompresie miechy neprinesie počas liečby rádiom ^{223}Ra rutinná kostná scintigra-

Tabuľka 1. Porovnanie liečby rádiom ^{223}Ra s alternatívnymi postupmi používanými v rovnakej indikácii

Klinická prax – metastatický karcinóm prostaty				
liek/liečebný postup	terapeutický cieľ	výhody, nevýhody, prax v SR, nežiaduce účinky v porovnaní s rádiom ^{223}Ra	cena 10 ^x EUR na cyklus	kombinácia s rádiom ^{223}Ra
rádium ^{223}Ra	mikrometastázy zdravý kostný povrch	na liek nevzniká rezistencia; hlavné nevýhody sú častá progresia už založených veľkých metastáz, absencia klinického výskumu v SR a nedoriešené prepáčanie	3–4	–
beta-emitujúce osteotropné rádiofarmaká	sklerotický lem a stróma kostných lézií	menšia selektivita voči kostnému povrchu, lepší analgetický efekt no nevýznamný efekt na prežívanie, výrazná dřeňová toxicita, v SR dihodoba prakticky nepoužívané	2–3	neskúmaná, neindikovaná
externá rádioterapia kostí/kostných lézií	nádorové bunky vo veľkých léziách, nervové zakončenia perioru	zvládnutá dozimetria (pri rádiofarmakách nezvládnutá) umožňuje presnejšie ciele, nevýhodou je iba lokálne pôsobenie (v SR vypadli postupy pôsobiace na zdravý skelet)	2–3	v praxi občas potrebná, KŠ
antiresorbčná liečba (bisfosfonáty, denosumab)	patologická vaskularizácia	osteoklasty	2–3	žiaduca, KŠ
analgetiká (NSA, opiáty)	mediátory a mozgové centrá bolesti	prámo nepôsobia na nádorový proces mimo skeletu	1–2	veľmi častá na začiatku liečby, vďaka rádiu ^{223}Ra bývajú analgetiká znižované až vysadzované
kastrácia (chirurgická, farmakologická)	hormonálne závislé nádorové bunky	stále najúčinnejšia liečba kastrácie senzitivity karcinómu prostaty schopná oddialiť progresiu metastatického ochorenia aj o niekoľko desiatok rokov, nevýhodou sú metabolické, kardiovaskulárne a psychické nežiaduce účinky a vznik rezistencie na rozdiel od ^{223}Ra vobec nepôsobí hematotoxicky a onkogénne, účinnosť je možné monitorovať zobrazovacími metódami; nevýhody sú analogické kastrácii a rezistencia vzniká ešte skôr	1–2	v súčasnosti nevyhnutná
moderné antiandrogény (abiraterón, enzalutamid)	nádorové bunky rezistentné voči účinkom kastrácie	prámo pôsobenie na nádorový proces aj mimo skeletu	3–4	cenovo náročná, dnes zatiaľ neindikovaná, KŠ
imunoterapia	patologické bunky exponované imunitnému systému	účinkuje u pacientov vo výbore klinickom stave bez symptómov z kostných lézií, kvôli organizačnej náročnosti sa v SR používa iba minimálne v klinickom výskume, v rutínnej praxi vobec	3–4	KŠ, v praxi neindikovaná
chemoterapia používaná pred érou docetaxelu	proliferujúce hlavne nádorové bunky	protinádorový efekt je limitovaný výraznými nežiaducimi účinkami, v praxi je stále používaná vďaka nižšej cene a analgetickému pôsobeniu	1–2	nežiaduca
docetaxel		docetaxel (d.) býva účinný aj po dlhšej pauze (pri tzv. retreatmente); v porovnaní s ^{223}Ra majú obidva lieky častejšie a vážnejšie nežiaduce účinky (hlavne kabazitaxel, ktorý je zatiaľ indikovaný vždy iba po d.)	2–3	klinicky skúmaná - KŠ, v praxi neindikovaná
kabazitaxel			3–4	

Výskum – nádory kostí všeobecne

rádium ^{223}Ra	okrem periférie/strómy kostných lézií vytváraných nádormi nevychádzajúcimi z kostí dokáže liečba pôsobiť cytotoxicky aj na bunky osteosarkómov v orgánových metastázach a nie je závislá od antihormonálneho účinku kastrácie pri iných typoch nádorov (ani pri karcinóme prostaty, vzhľadom ku komplikovaným mechanizmom kastrácie rezistencie sú však antiandrogény indikované aj v najpokročilejších štádiách tohto ochorenia)			
jód ^{131}I a z neho odvodené ďalšie registrované rádiofarmaká	diferencované karcinómy štítnej žľazy vychytávajúce jód, ďalšie typy nádorov väčšinou s výrazne nižšou afinitou buniek voči rádiofarmaku určenou nosičom napr. monoklonálnou protilátkou; prípravky skúmané pri karcinóme prostaty dokážu pôsobiť aj na viscerálne metastázy (nie len na kostné lézie)	v čistej podobe dokáže vyliečiť metastatický karcinóm štítnej žľazy, po väzbe na monoklonálne protilátky s väčšími finančnými výdavkami a menšou účinnosťou aj niektoré iné typy nádorov vďaka presnému cieleniu	2–4	otázna, zatiaľ prakticky neskúmaná, predpoklad synergizmu s prípravkami, ktoré majú nevýznamné myelotoxické a gastroenterotoxické účinky
ďalšie rádiofarmaká cieleňé proti nádorovým bunkám		v posledných 2 dekádach je veľký rozmach metód spoločne označovaných pojmom teranostika; do rutínnej praxe sa zatiaľ nedostali a väčšinou nedokážu navodiť kompletnú remisiu ochorenia kvôli výraznej nefrotoxícite alebo myelotoxícite, ktoré limitujú maximálnu podanú dávku; v SR zatiaľ nie sú dostupné	3–4	
iné typy biologickej liečby ako už uvedené vyššie	variabilný, väčšinou rastové faktory a mediátory procesov neovaskularizácie	v posledných 2 dekádach je veľký rozmach metód komplexne klinicky skúšaných a po preukázanom neúspechu často zanikajúcich, resp. v prípade úspechu rozširujúcich klinickú prax; výskum mnohých prípravkov pri iných ochoreniach ako karcinóm prostaty je napred v porovnaní s výskumom ^{223}Ra	2–4	

Tučným písmom sú zvýraznené postupy, pri ktorých bol v klinických štúdiách 3. fázy preukázaný terapeutický prínos na celkovej prežívanej pacientov.

KŠ – klinické štúdie

fia a ani iné zobrazovacie vyšetrenie zamerané na kostné lézie žiadnu prognosticky významnú informáciu.

2. Liečbu bisfosfonátmi, ak sa pri nej nevyškrtli komplikácie (napr. osteonekróza), nie je počas liečby rádiom ^{223}Ra vhodné prerušovať (zrušil by sa potenciačný efekt kombinácie obidvoch liekov) ani začínať (zvýšilo by sa

riziko spoločných nežiaducich účinkov ako už spomínanej osteonekrózy).

3. Významný nárast alkalické fosfatázy spolu so súčasným zvýšením kostných bolestí vedúci až k potrebe externej rádioterapie, prípadne výrazným poklesom hemoglobínu/iných hematologických parametrov, poukazuje na rýchlu progresiu ochorenia.

V takýchto prípadoch má liečba rádiom ^{223}Ra slabú účinnosť, navyše sa často významným spôsobom prejavuje hematologická toxicita lieku (36, 37). Liečbu je preto vhodné ukončiť a nahradiť vhodnejšími paliatívnymi postupmi, ktoré šetria kostnú dreň a/alebo významnejšie ovplyvňujú algickú symptomatiku pacienta.

Úskalia výskumu a klinického použitia ^{223}Ra

1. Napriek veľkému počtu pacientov s nádorovým postihnutím kostí a významnej morbidite aj mortalite spojenej iba s týmto postihnutím stále chýbajú spoľahlivé prognostické markery devastujúceho vplyvu kostných lézií. Navyše nie sú známe dostatočne špecifické vyšetrenia schopné posúdiť reálny prínos liečby, cielenej proti kostným léziám.

2. Štúdie 3. fázy klinického výskumu sa v súčasnosti takmer výhradne venujú úzkej subpopulácii pacientov s jednou onkologickou diagnózou, pri ktorej je predpoklad vysokej homogénosti súboru na základe rovnakého štádia ochorenia alebo iných parametrov určujúcich podobnú prognózu. Z hľadiska skoreho nájdania najvhodnejších kandidátov na liečbu ^{223}Ra je efektívnejšie posudzovať pacientov v podobnej fáze metastatického postihnutia kostí s podobnou mierou sklerotizácie lézií, rýchlosťou zakladania nových metastáz alebo dynamikou iného kostného diagnostického príznaku bez ohľadu na typ zdroje nádoru. Onkologický výskum však, žiaľ, aj vinou úskalí uvedených v bode 1. tento fakt až na výnimky (štúdia NCT02442063) ignoruje.

3. Ani po niekoľkých desaťročiach rôznych snáh sa v rutínnej nukleárnej medicíne dostatočne nerozvinu-

la dozimetria rádiofarmak, z čoho vyplýva riziko pre- aj poddávokovania individuálnych pacientov (z hľadiska populačného priemeru dokážu správnu dávku nájsť klinické štúdie 1. alebo 2. fázy). Situácia pre alfa- v porovnaní s beta-emitujúcimi liekmi je ešte žalostnejšia a nahráva uprednostňovaniu externej rádioterapie pred rádionuklidovou liečbou.

Tabuľka 2. Kritériá na zaradenie pacientov do štúdie ALSYMPCA a súčasne európske indikačné kritériá na rutinnú liečbu rádiom ^{223}Ra

Kritériá na zaradenie do štúdie ALSYMPCA (2008)*	Indikačné kritériá podľa EPAR (2013)**
kastračne rezistentný karcinóm prostaty (testosterón < 1,7 nmol/l)	
viaceré kostné metastázy (2 a viac zvýšene akumulujúcich lézií v zázname scintigrafie skeletu)	symptomatické kostné metastázy žiadne viscerálne metastázy
liečba kostnej bolesti buď pravidelne podávanými analgetikami, alebo externou rádioterapiou	
v najbližších 6 mesiacoch nie je plánovaná cytotoxická chemoterapia	
Kritériá na vyradenie zo štúdie ALSYMPCA	Kontraindikácie podľa EPAR
liečba iným klinicky skúšaným prípravkom alebo cytotoxickou chemoterapiou s odstupom menším ako 4 týždne	liek nemá žiadne kontraindikácie
možné/dostupné podávanie docetaxelu ako prvej alternatívy liečby	Odporúčania pred podaním liečby
neschopnosť zotavenia sa z nežiaducich účinkov chemoterapie do 4 týždňov od jej ukončenia	počet neutrofilov má byť $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$, koncentrácia hemoglobínu $\geq 100 \text{ g/l}$
liečba inými rádiofarmakami v posledných 24 týždňoch	zvýšená opatnosť pri zápalových ochoreniach čriev a u pacientov so zníženou rezervou kostnej drene
iné nádorové ochorenie liečené v posledných 5 rokoch (s výnimkou nemelanómových nádorov kože a low-grade povrchového karcinómu močového mechúra)	Odporúčania počas liečby (medzi aplikáciami lieku)
	počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$
viscerálne metastázy v anamnéze alebo novozistené pri CT vyšetrení brucha a panvy v posledných 8 týždňoch (aj nové metastázy v lymfatických uzlinách väčšie ako 3 cm)	pri objavení sa fraktúry alebo kompresie miechy pokračovať v liečbe až po stabilizácii a/alebo vyliečení
* ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer, zdroj: https://clinicaltrials.gov	
** European Public Assessment Report, zdroj: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf	

- Neexistujú takmer žiadne porovnávacie štúdie rádia ^{223}Ra a osteotropných beta-emitujúcich rádiofarmák a len veľmi málo štúdií sa venuje porovnaniu osteotropných rádiofarmák s externou rádioterapiou kostného systému. Viaceré prínosné historické práce poukazujúce na preventívny význam ožiarenia zdravej kosti na neskorší rozvoj metastatického ochorenia (38, 39) takmer upadli do zabudnutia a moderný výskum sa k nim vracia iba veľmi pomaly.
- Viac medicínskych publikácií o rádiu ^{223}Ra pochádza od urológov ako od špecialistov nukleárnej medicíny, z ktorých mnohí majú k lieku (prevažne vďaka historickým poznatkom o nežiaducich účinkoch alfa žiaričov a významne väčšej cene rádia ^{223}Ra v porovnaní s podobne pôsobiacimi beta-emitujúcimi rádiofarmakami) paradoxne skeptickejší postoj.

Záver

Liečba onkologických ochorení pomocou rádia ^{223}Ra je už dnes významný mílnik vo vývoji terapeutických rádiofarmák napriek tomu, že v praxi

je zatiaľ schválená iba v limitovanej subpopulácii pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. Po desaťročiach strachu z alfa žiaričov sa ukazuje, že pri správnej indikácii a dávkovaní majú výraznejší terapeutický potenciál a, naopak, menšie nežiaduce účinky ako analogické beta žiariče.

Účinnosť liečby rádiom ^{223}Ra bude možná v budúcnosti zvýšiť a) lepším cílením po identifikácii najvhodnejšieho cieľa (zmenené osteoblasty v diagnosticky detegovateľných kostných léziách/mikrometastázach/nádorom ešte nepostihnutá kosť), b) selektívnejším zameraním vhodným farmakologickým postupom (nosiče, ovplyvnenie metabolizmu vápnika a črevnej exkrécie), c) zvládnutím dozimetrie (overenie a adjustácia optimálnej dávky doručenej do cieľového tkaniva) a d) podávaním v kombináciách s ďalšími protinádorovými liekmi, ktoré pôsobia odlišnými mechanizmami dopĺňajúcimi sa s mechanizmami liečby rádiom ^{223}Ra .

Pre dnešnú klinickú prax v SR je dôležité zakomponovať liečbu rádiom medzi ostatné rutinné procedúry (výkony) rádionuklidovej

liečby a zvládnuť selekciu vhodných pacientov zo strany indikujúcich špecialistov – urológov, onkológov a lekárov nukleárnej medicíny.

Literatúra

- Simpson FE. *Radium Therapy*. St. Louis, Missouri: C. V. Mosby, 1922. 391.
- Mould RF, Robison RF, Van Tiggelen, et al. Father of radium therapy. *Nowotwory J Oncol*. 2010;60(4):79–103e.
- Proeschler F. The Intravenous injection of soluble radium salts. *Radium*. 1914a;2(4):45–53.
- Proeschler F. The Intravenous injection of soluble radium salts. II. *Radium* 1914b;2(4):61–64.
- Proeschler, F. The Intravenous injection of soluble radium salts. III. *Radium* 1914c;2(4):77–87.
- Wick RR, Gössner W. History and current uses of ^{224}Ra in ankylosing spondylitis and other diseases. *Environm Int*. 1993;19(5):467–473.
- Chmelevsky D, Spiess H, Mays CW, et al. The reverse protraction factor in the induction of bone sarcomas in Radium-224 patients. *Radiat. Res*. 1990;124:S69–79.
- Nekolla EA, Kreisheimer M, Kellerer AM. Induction of malignant bone tumors in radium-224 patients: risk estimates based on the improved dosimetry. *Radiat. Res*. 2000;153(1):93–103.
- Nekolla EA, Walsh L, Spiess H. Incidence of malignant diseases in humans injected with Radium-224. *Radiat Res* 2010;174(3):377–386.
- Roland RE. Radium in humans: A review of U.S. studies. *University of Chicago* 1994;233.
- Durbin PW, Asling GW, Jeung N, et al. The metabolism and toxicity of Radium-223 in rats. *University of California UCRL-8189*. 1958;76.
- ICRP. Publication 67: Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2: Ingestion dose coefficients. *Ann ICRP* 1993;23(3–4):167.
- Tu SM, Lin SH, Podoloff DA, et al. Multimodality therapy: Bone-targeted radioisotope therapy of prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8(5):341–351.
- Suominen MI, Rissanen JP, Kähkönen R, et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013;105(12):908–916.
- Body JJ, Casimiro S, Costa L. Targeting bone metastases in prostate cancer: Improving clinical outcome. *Nat Rev Urol*. 2015;12(6):340–356.
- Wissing MD, van Leeuwen FW, van der Pluijm G, et al. Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2013;19(21):5822–5827.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013b;369(3):213–223.
- Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, 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.
- Sartor O, Coleman R, Nilsson S, 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):738–46.
- Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, 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;pii:S0302-2838(16)30272-X.
- Parker, C, Gillissen, S, Heidenreich, A, et al. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v69–77.

- 22.** Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513–20.
- 23.** Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502–12.
- 24.** Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1193–9.
- 25.** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–33.
- 26.** Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983–92.
- 27.** Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–97.
- 28.** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, 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):1147–54.
- 29.** Larsen RH, Saxtorph H, Skydsgaard M, et al. Radiotoxicity of the alpha-emitting bone-seeker ²²³Ra injected intravenously into mice: histology, clinical chemistry and hematology. *In Vivo.* 2006;20(3):325–331.
- 30.** Shore ND. When to initiate treatment with radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14(1):26–29.
- 31.** Nilsson S. Radionuclide therapies in prostate cancer: Integrating radium-223 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(2):14.
- 32.** Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–479.
- 33.** Saad F, Carles J, Gillissen S, 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.
- 34.** Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: Baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer* 2016;pii:S1558-7673(16)30231-2.
- 35.** Chodacki A. Praktické zkušenosti s podáváním přípravku Xofigo®. 53. Dny nukleární medicíny. Luhačovice 21.–23.9.2016;prezentácia.
- 36.** Miederer M, Thomas C, Beck J, et al. Haematopoietic toxicity of radium-223 in patients with high skeletal tumour burden. *Nuklearmedizin* 2015;54(5):197–203.
- 37.** Etchebehere EC, Milton DR, Araujo JC, et al. Factors affecting ²²³Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):8–20.
- 38.** Bagshaw MA, Kaplan ID, Valdagni R, et al. Radiation treatment of prostate bone metastases and the biological considerations. *Adv Exp Med Biol.* 1992;324:255–68.
- 39.** Jacobsson H, Näsrlund I. Reduced incidence of bone metastases in irradiated areas after external radiation therapy of prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(6):1297–303.

MUDr. Hubert Poláček, Ph.D.

Klinika nukleárnej medicíny UNM
a JLF UK Martin
Kollárova 2, 036 01 Martin
h.polacek@seznam.cz
