

Liečba kastračne rezistentného karcinómu prostaty z pohľadu nukleárnej medicíny

MUDr. Eva Takáčsová, PhD., Mgr. Žaneta Kantová

Klinika nukleárnej medicíny Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Onkologického ústavu sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava

Terapeutické využitie ionizujúceho žiarenia rádionuklidov prispieva u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC) k predĺženiu ich prežívania. V súčasnosti sú na Slovensku dostupné dve rádiofarmaká, každé z nich má svoje benefity aj slabiny, ktoré v práci rozoberáme. Rádium-223 dichlorid je prvý schválený alfa žiarič na terapeutické využitie. Indikuje sa u pacientov s mCRPC v monoterapii alebo v kombinácii s hormonálnou liečbou s dominantným, symptomatickým postihnutím kostí bez viscerálnych metastáz, najmenej po dvoch predchádzajúcich líniách systémovej liečby alebo u pacientov nevhodných na žiadnu dostupnú systémovú liečbu. Rádioligandová liečba s lutéciom-177-prostatickým špecifickým membránovým antigénom (Lu-177-PSMA) je v súčasnosti indikovaná u pacientov s mCRPC, aj s viscerálnymi metastázami s vysokou expresiou prostatického špecifického membránového antigénu (PSMA), u ktorých ochorenie progreduje po predchádzajúcej liečbe taxánmi a druhogeneračnými hormónmi.

Kľúčové slová: metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty, rádium-223 dichlorid, rádioligandová liečba, prostatický špecifický membránový antigén, lutéciom-177-prostatický špecifický membránový antigén

Therapy of castration-resistant prostate cancer from the point of view of nuclear medicine

The therapeutic use of the ionizing radiation of radionuclides contributes to a prolongation of survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Currently, there are two radiopharmaceuticals available in Slovakia, each of them has its own benefits and weaknesses, which we discuss in the work. Radium-223 dichloride is the first approved alpha emitter for therapeutic use, indicated in patients with mCRPC in monotherapy or in combination with hormonal therapy with dominant, symptomatic bone involvement without visceral metastases, after at least two prior lines of systemic therapy or in patients unsuitable for any available systemic therapy. Radioligand therapy with lutetium-177-prostate-specific membrane antigen (Lu-177-PSMA) is currently indicated in patients with mCRPC, including visceral metastases with high expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) whose disease progresses after previous treatment with taxanes and second-generation hormones.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, radium-223 dichloride, radioligand therapy, prostate-specific membrane antigen, lutetium-177-prostate-specific membrane antigen

Onkológia (Bratisl.), 2024;19(1):40-44

Úvod

Výsledky dvoch prelomových multicentrických prospektívnych štúdií – ALSYMPCA (1) a VISION (2) uviedli do širšej klinickej praxe metastatického kastračne rezistentného karcinómu prostaty (mCRPC) rádionuklidovú liečbu s rádiom-223 dichloridom (Ra-223) a neskôr rádioligandovú liečbu s lutéciom-177-prostatickým špecifickým membránovým antigénom (Lu-177-PSMA). Ich spoločným znakom je terapeutické využitie ionizujúceho žiarenia vznikajúceho pri rádioaktívnej premene rádionuklidov a významné predĺženie prežívania pacientov s mCRPC oproti kontrolnej skupine s veľmi podobným mediánom celkového prežívania (OS) v oboch štúdiách – 14,9 a 15,3 mesiaca vs. 11,3 mesiaca v kontrolnej skupine. Štúdie sa však lišili časovo, ALSYMPCA prebehla pred desiatimi rokmi, keď pacienti nemali k dispozícii

novšie taxány ani druhogeneračné hormóny. Naopak, štúdia VISION sa ukončila len nedávno, keď už všetci zaradení pacienti s mCRPC boli liečení taxánmi a druhogeneračnými hormónmi, ale boli zároveň ťažšie predliečení, v neskoršom štádiu ochorenia, keď už časť zaradených pacientov mala aj viscerálne metastázy.

Významnejšie predĺženie celkového prežívania u pacientov s mCRPC po liečbe Ra-223 oproti štúdiu ALSYMPCA sa však nepotvrdilo ani pri neskôr prebehnutých štúdiách (3 – 5), kedy už časť pacientov v týchto štúdiách bola predliečená aj druhogeneračnými hormónmi.

Až výsledky štúdie RALU autorov Rahbar et al. (6, 7) prezentované na stretnutí Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO) v r. 2022, kde zaradení pacienti s mCRPC po liečbe Ra-223 dichloridom boli následne liečení Lu-177-PSMA (všetci mali osseálne a 27 %

aj viscerálne metastázy), poukázali na významné predĺženie mediánu celkového prežívania od prvého cyklu Ra-223 – až na 31,4 mesiaca a od úvodu následnej liečby Lu-177-PSMA na 12,6 mesiaca. Pritom autori nezistili štatisticky významný rozdiel, ak interval medzi Ra-223 a Lu-177-PSMA bol kratší alebo dlhší ako 6 mesiacov (medián OS 12 vs. 13,2 mesiaca) ani nebol evidentný rozdiel, ak sa taxány podávali pred liečbou Ra-223 alebo až medzi liečbou Ra-223 a Lu-177-PSMA (medián OS 14 vs. 12 mesiacov). Hematotoxicita napriek liečbe taxánmi aj obidvomi rádiofarmakami významnejšie nestúpala – závažnú anémiu a trombocytopéniu (G 3 – 4) zaznamenali u 18 % a 2 % pacientov. Na základe odporúčania ESMO z roku 2022 sa liečba Ra-223 pred liečbou Lu-177-PSMA považuje za bezpečnú.

Otázne ostáva, či predliečenie rádiom-223 má pridanú hodnotu pred

liečbou Lu-177-PSMA, či pomáha predĺžovať prežívanie viac, než samotná liečba s Lu-177-PSMA. Tento benefit rádia-223 sa nepotvrdil v multicentrickej analýze Ahmadzadehfara et al. (8), kde u pacientov s mCRPC predchádzajúcej terapie pred Lu-177-PSMA-617 ako Ra-223 (20,4 % pacientov) či druhogeneračné hormóny nemali signifikantný vplyv na prežívanie. Dlhší medián OS zistili u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pred liečbou Lu-177-PSMA-617, pri porovnaní s pacientmi, ktorí boli predliečení docetaxelom, ev. následne aj kabazitaxelom (14,6 vs. 10,9 ev. 8,9 mesiaca). Dobrý výkonnostný stav pacienta – ECOG 0 – 1 bol tiež spojený s dlhším mediánom OS – 16,9 mesiaca. Prítomnosť kostných a pečeneých metastáz boli negatívnym prognostickým faktorom, signifikantne skracovali prežívanie – medián OS pri kostných metastázach bol 10,8 a pri pečeneých metastázach len 6,1 mesiaca.

Avšak v ďalšej retrospektívnej multicentrickej analýze autorov Ahmadzadehfar et al. (9), kde boli zaradení pacienti s osseálnymi metastázami liečení Lu-177-PSMA-617, autori zistili, že vplyv na celkové prežívanie mala extenzia kostného postihnutia – s pribúdajúcim počtom kostných lézií sa skracoval medián celkového prežívania z 18 mesiacov u pacientov s oligometastatickým postihnutím kostí (menej ako 6 lézií), na 13 mesiacov so 6 – 20 kostnými léziami, na 11 mesiacov u pacientov nad 20 kostných lézií a len na 8 mesiacov s difúznym kostným postihnutím. Anémia a trombocytopenia sa tiež prehlbovali s extenziou kostného postihnutia. Pritom autori zistili, že ak pacienti boli predliečení rádiom-223, vo všetkých skupinách sa predĺžilo prežívanie (medián OS), najevidentnejšie v skupine pacientov so 6 – 20 kostnými léziami (11 vs. 16 mesiacov) a s difúznym kostným postihnutím (7 vs. 11 mesiacov). Signifikantným nepriaznivým prognostickým faktorom bola, podobne ako v predchádzajúcej štúdií, prítomnosť pečeneých metastáz, ktorá vo všetkých skupinách výrazne skracovala prežívanie napriek liečbe Lu-177-PSMA-617.

Rádium-223 verus lutécium-177

Nevýhodou rádia-223 je jeho neschopnosť pôsobiť cielene na všetky metastatické lézie mCRPC. Ako analóg väpníka sa vo zvýšenej miere inkorporuje

do hydroxyapatitovej mriežky kostnej matrix v miestach so zvýšeným obratom, so zvýšenou osteoblastovou aktivitou charakteristickou pre kostné metastázy pri karcinóme prostaty. Preto vie terapeuticky pôsobiť len na osteoblastové kostné metastázy. Naopak, jeho výhodou je dominantné vyžarovanie alfa žiarenia (až 95 % vyžarovanej energie), pričom vysoký lineárny prenos energie alfa žiarenia rádia-223, až 80 keV/ μ (kiloelektrónvoltov/mikrometer) vedie k vysokej frekvencii dvojitých zlomov deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) okolitých, aj nádorových buniek – naruša sa schopnosť replikácie a spúšťa sa bunková smrť. Preto okrem dobrého analgetického efektu má aj výrazný antitumorózny efekt, najmä na mikrometastázy (10). Rádium-223 ako alfa žiarič je letálnejší na okolité bunky než beta žiariče. Lineárny prenos energie beta žiarenia v prípade zmiešaného beta/gama žiariča lutécia-177 je oveľa nižší ako v prípade rádia-223 – len 0,2 keV/ μ , tým aj frekvencia dvojitých zlomov DNA je oveľa nižšia. Na dvojitý zlom dvojjávitnice DNA postačuje jeden až štyri zásahy alfa žiarenia, ale je potrebných až tisíc zásahov beta žiarenia (11).

Na druhej strane, výhodou lutécia-177 je možnosť chemicky sa viazať na ligand – nízkomolekulový inhibítor PSMA proteínu (napr. PSMA-617 alebo PSMA-I&T) s výraznou afinitou k prostatickému špecifickému membránovému antigénu (PSMA), transmembránovému glykoproteínu, exprimovanému vo vysokej miere nádorovými bunkami, čo je charakteristické najmä pre metastatické, progredujúce nádorové ochorenie pri karcinóme prostaty (12 – 14) na rozdiel od väčšiny nenádorového tkaniva. Cielovým pôsobením na všetky metastatické lézie CRPC s vysokou mierou expresie PSMA, aj viscerálne, dochádza ich ožiarení k poškodeniu až zániku tumoróznych buniek (2, 15, 16).

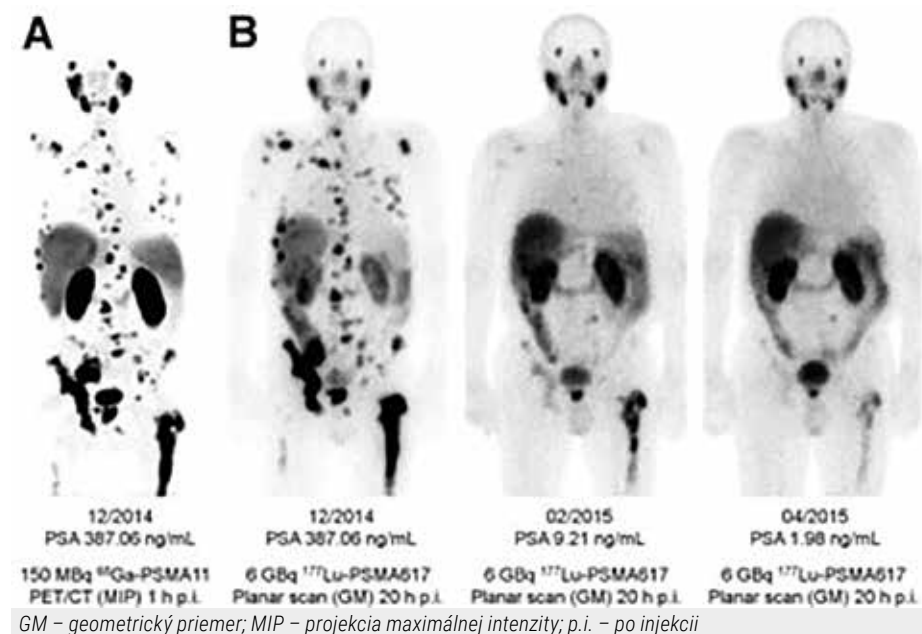
Vhodnejším než Lu-177-PSMA je rádiofarmakum, kde je ligand značený alfa žiaričom, ktorého účinok je letálnejší na okolité bunky než účinok beta (beta/gama) žiariča. Príkladom je alfa žiarič aktínium-225 (Ac-225), ktorý možno viazať na ligand – inhibítor PSMA proteínu (Ac-225-PSMA). Aktínium-225-PSMA má

práve z dôvodu vyžarovania alfa žiarenia lepšiu liečebnú odpoveď než Lu-177-PSMA (17, 18). Ale v súčasnosti je liečba s Ac-225-PSMA obmedzená z dôvodu limitovaných zdrojov Ac-225 a komplikovanej produkcie (19), na Slovensku dostupná nie je. Taktiež jeho najčastejší nežiaduci účinok – xerostómia pre vysokú expresiu PSMA v slinných žľazách nutil znižovať podávané aktivity v úvodných výskumných štúdiách na tolerabilnú úroveň, keďže až 10 % pacientov predčasne ukončovalo liečbu s Ac-225-PSMA (20, 21). Okrem toho pri rádioaktívnej premene Ac-225 cez kaskádu dcérskych rádionuklidov (väčšinou alfa žiaričov) vzniká alfa žiarenie rôznych energií, ktoré v organizme môže spôsobovať nežiaduce účinky v nenádorovom tkanive aj z dlhodobejšieho hľadiska (21).

Preto je v súčasnosti stále aktuálna debata o vhodnosti využitia alfa žiariča rádia-223 pri algických osteoblastových kostných metastázach (bez viscerálnych metastáz, bez lokálne pokročilého karcinómu), ktoré dominujú u mnohých pacientov s metastatickým ochorením prostaty a až následne indikovať liečbu s Lu-177-PSMA, ktorá je efektívna aj pri viscerálnych metastázach. V súčasnosti dokonca prebieha štúdia AlphaBet (22), kde sa pacientom kombinovane podáva Ra-223 dichlorid aj Lu-177-PSMA-I&T. Cieľom je zistiť toleranciu tejto kombinovanej liečby a následne vyhodnotiť celkové prežívanie zaradených pacientov.

Rádium-223 s polčasom premeny ($T_{1/2}$) 11,43 dňa má krátky dolet alfa častíc (do 100 μ), čo znižuje riziko útlu kostnej drene pri jej ožiarení. Lutécium-177 má $T_{1/2}$ 6,73 dňa, dolet beta žiarenia v mäkkom tkanive je dlhší ako pri Ra-223 – stredný dolet 0,23 mm, maximálny do 1,7 mm (23), napriek tomu má aj Lu-177 limitovaný nežiaduci vplyv na okolité nenádorové tkanivo, ako je kostná dreň. Dokonca obidve terapie idúce po sebe aj pri predchádzajúcej liečbe taxánmi sa považujú za bezpečné (7). No opatrnosť je nutná u pacientov po opakovaných líniiach chemoterapie pre vyššie riziko limitovanej rezervy kostnej drene. Preto pred každým cyklom Ra-223 aj Lu-177-PSMA je potrebné sledovať dynamiku krvných elementov. Otázne os-

Obrázok. A – PET s Ga-68-PSMA-11 u pacienta s mCRPC. B – Koemisija gama lúčov umožňuje zobrazovanie počas terapie s Lu-177-PSMA-617 (planárna gamagrafia) (25)



táva, či pokles krvných elementov počas spomínaných terapiách je skôr spôsobený progresiou ochorenia napriek liečbe než samotným ožiarovaním kostnej dreve. Ak chýba biochemická odpoveď, prostatický špecifický antigén (PSA) v sére stúpa napriek liečbe a zároveň klesajú krvné elementy, vždy treba myslieť na progresiu ochorenia (infiltráciu kostnej dreve) než na samotný nežiaduci efekt lieku na kostnú dreň a zväziť zmenu liečby (24).

Lutécium-177 na rozdiel od rádiu-223 umožňuje vďaka vyžarovaniu aj fotónov gama žiarenia nižšej intenzity s energiami – 208 keV (11 %) a 113 keV (6 %) (23) zrealizovať po podaní Lu-177-PSMA postterapeutické gamagrafické vyšetrenie – sumačné (planárny sken) (obrázok) alebo jednofotónovú emisnú tomografiu, ev. aj s fúziou s transmisnou počítačovou tomografiou (SPECT, ev. SPECT/CT) s cieľom kontroly efektu liečby. Gamagrafia po podaní Lu-177-PSMA taktiež umožňuje získať dáta pre potreby dozimetrie na výpočet absorbovanej dávky ionizujúceho žiarenia v kritických orgánoch pacienta ako kostná dreň, obličky, slinné žľazy.

Záver

Terapeutické využitie ionizujúceho žiarenia rádionuklidov prispieva u pacientov s metastatickým CRPC k predĺženiu ich prežívania. V súčasnosti sú na Slovensku dostupné dve rádiofarmaká,

každé z nich má svoje benefity aj slabiny, preto je vhodné využiť výhody oboch dostupných liekov.

Rádium-223 dichlorid v monoterapii alebo v kombinácii s hormonálnou liečbou je indikovaný na liečbu u pacientov s progredujúcim mCRPC s dominantným, symptomatickým postihnutím kostí bez viscerálnych metastáz, po najmenej dvoch predchádzajúcich liniách systémovej liečby mCRPC alebo nevhodných na žiadnu dostupnú systémovú liečbu mCRPC. Kombinovaná liečba rádiu-223 s abiraterónom a prednizónom sa neodporúča pre zvýšené riziko kostných príhod (26). Kombinácia Ra-223 s enzalutamidom je vo fáze klinického skúšania (27).

Rádioligandová liečba s Lu-177-PSMA je v súčasnosti indikovaná u pacientov s progredujúcim metastatickým CRPC, aj s viscerálnymi metastázami, ktorí sú už predliečení taxánmi a druhogeneračnými hormónmi. Podmienkou na liečbu Lu-177-PSMA je potvrdenie vysokej miery expresie PSMA tumoróznymi léziami pri PET/CT s gáliom-68-PSMA-11 (Ga-68-PSMA-11). Expresiu PSMA kvantifikuje hodnota SUV (štandardizovaná miera absorpcie), pri dominantných tumoróznymi léziách by mala byť minimálne 0,5-násobkom hodnoty absorpcie v príušných slinných žľazách, resp. 1,0-násobkom absorpcie v pečeni. Zároveň je nutné pred liečbou

Lu-177-PSMA vylúčiť tumorózne ložiská s chýbajúcou expresiou PSMA (28).

Očakávame, že v blízkej budúcnosti sa bude liečba Lu-177-PSMA posúvať do skorších štádií metastatického ochorenia, bez nutného predliečenia taxánmi, na čo poukazujú viaceré štúdie (8), ako aj prvé výsledky štúdie PSMAfore prezentované na ESMO mítingu v roku 2023 (29), kde liečba Lu-177-PSMA-617 u pacientov s progredujúcim PSMA-positívnym mCRPC (potvrdeným pri Ga-68-PSMA-11 PET/CT) bez predliečenia chemoterapiou signifikantne predlžuje čas do rádiografickej progresie pri porovnaní s pacientmi liečenými zmenou v sekvencii druhogeneračných (ARTA) hormónov – 12 vs. 5,6 mesiaca.

Pred plánovanou liečbou rádiom-223 dichloridom, po vylúčení viscerálnych metastáz konvenčnými zobrazovacími metódami, je potrebným zobrazovacím vyšetrením gamagrafia skeletu s ^{99m}Tecnécium-hydroxydifosfonátom, ktorá potvrdí prítomnosť osteoblastových kostných metastáz. Počas liečby Ra-223 je nutné sledovať hematologické laboratórne parametre s cieľom zistovania rezervy kostnej dreve pri jej ožiarení. Z biochemických parametrov sa sleduje sérová alkalická fosfatáza (ALP) a PSA, ktoré poukazujú na biochemickú odpoveď počas liečby. Aj keď PSA nie je ideálnym markerom sledovania efektu liečby Ra-223, v niektorých štúdiách (30), aj v našom súbore pacientov (31), bol pokles PSA dobrým prognostickým markerom dlhšieho prežívania na rozdiel od pacientov, ktorým PSA počas liečby stúpala. Ak biochemická odpoveď chýba, nie je prítomný analgetický efekt, už po druhom alebo treťom cykle je potrebný restaging, aby sa pacientom mohla čím skôr ponúknuť iná liečba. Preto odporúčame, ak sa indikuje liečba rádiom-223, už pred liečbou doplniť ku gamagrafii skeletu aj PET/CT s gáliom-68-PSMA-11, ktoré v rámci restagingu dáva odpoveď, či dochádza k progresii ochorenia. A v prípade vysokej expresie PSMA možno pacientom ponúknuť liečbu Lu-177-PSMA, ktorú je možné podľa Baumgartena et al. (32) indikovať včasne, dokonca už o 8 týždňov po zlyhaní liečby rádiom-223.

Obidve terapie sú indikované u pacientov s lepším výkonnostným sta-

vom v úvode liečby, do ECOG 2, ideálne ECOG 0 – 1 (7, 8), keďže horší výkonnosťný stav už nepredlžuje prežívanie, na čo poukazujú aj naše výsledky u pacientov liečených Ra-223 (31).

Liečba Ra-223 aj Lu-177-PSMA sa vykonáva na špecializovanom pracovisku nukleárnej medicíny, keďže ide o otvorené rádioaktívne žiariče. Aplikuje sa intravenózne, Ra-223 s aktivitou 55 kilobecquerelov (kBq)/kilogram hmotnosti pacienta každých 4 – 6 týždňov maximálne 6 cyklov; Lu-177-PSMA s aktivitami 6 – 9,3 gigabecquerelov (GBq), najčastejšie 7,4 GBq v intervale 4 – 10 týždňov, zvyčajne každých 6 týždňov, maximálne 6 cyklov podľa tolerancie pacienta, najmä podľa hematologických, pri Lu-PSMA aj renálnych a pečenej parametrov, resp. do progresie ochorenia. V úvode liečby musí byť laboratórne počet bielych krviniek nad $2,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov pred liečbou Ra-223 nad $100 \times 10^9/l$, pred terapiou Lu-177-PSMA nad $75 \times 10^9/l$. Dominantným miestom eliminácie Ra-223 z organizmu je črevo a pri Lu-177-PSMA obličky, preto pred liečbou Lu-177-PSMA musí byť klírens kreatinínu nad 30 ml/min., ev. sérový kreatinín do dvojnásobku normálnej hodnoty a v prípade prítomnosti pečenej metastáz hodnoty pečenej enzýmov maximálne do pätnásobku normálnej hodnoty (28).

Pri prepustení pacientov do domácej starostlivosti po aplikácii rádioaktívnej látky je potrebné dodržiavať zásady radiačnej ochrany v zmysle aktuálne platnej legislatívy Slovenskej republiky. Lutécium-177 okrem beta žiarenia emituje aj prenikavé gama žiarenie, a preto pacient po jeho aplikácii ožaruje osoby vo svojej blízkosti. Pacientov prepúšťame do domácej starostlivosti, ak príkon priestorového dávkového ekvivalentu vo vzdialenosti 1 m od pacienta neprekračuje hodnotu $20 \mu\text{Sv/h}$, po liečbe Lu-177-PSMA to býva o 6 – 24 hodín (33). Avšak pri aplikácii Lu-177-PSMA sú aj biologické vylučky pacienta (najmä moč) výrazne rádioaktívne kontaminované z dôvodu dominantného vylučovania rádiofarmaka močom. Za 6 hodín po aplikácii Lu-177-PSMA pacient vylúči ($33,8 \pm 20,7$) % a za 24 hodín ($53,3 \pm 21,5$) % podanej aktivity rádionuklidu Lu-177 (33, 34). Z toho vy-

plýva, že uvoľňovacia úroveň Lu-177 (do verejnej kanalizácie) stanovená zákonom č. 87/2018 Z. z. (35) je značne prekročená aj o 6 hodín po aplikácii rádiofarmaka Lu-177-PSMA. Preto v súlade s legislatívou Slovenskej republiky pri liečbe s Lu-177-PSMA by sa mali pacienti prepúšťať do domácej starostlivosti až po 24 hodinách po aplikácii Lu-177-PSMA (28). Týmto spôsobom sa optimalizuje ožiarenie osôb žijúcich v spoločnej domácnosti s pacientom a iných osôb, ktoré môžu prísť do kontaktu s pacientom alebo jeho biologickými vylučkami.

Výhoda Ra-223 je, že pacient môže opustiť pracovisko nukleárnej medicíny ihneď po aplikácii rádiofarmaka. Príkon priestorového dávkového ekvivalentu vo vzdialenosti 1 m od pacienta je takmer na úrovni prírodného radiačného pozadia, preto vonkajšie ožiarenie osôb žijúcich v spoločnej domácnosti s pacientom aj iných osôb je veľmi nízke. A keďže Ra-223 sa z tela pacienta vylučuje hlavne stolico (močom iba 5 %), riziko rádioaktívnej kontaminácie iných osôb je veľmi nízke a pri poučení pacienta o dodržiavaní správnej hygieny je zanedbateľné.

Vyhlasujeme, že nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223.
- Sartor O, Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):101-110.
- Higano C, Tombal B, Miller K, et al. Clinical outcome with radium-223 (Ra-223) in patients (pts) previously treated with abiraterone (Abi) or enzalutamide (Enza): A retrospective study of real-world (RW) data from pts with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol.* 2018;29(8):288-289.
- Miller K, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Radium-223 (Ra-223) therapy after abiraterone (Abi): Analysis of symptomatic skeletal events (SSEs) in an international early access program (iEAP) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol.* 2018;29(8):287-288.
- Higano C, George DJ, Shore ND, et al. Clinical outcomes and treatment patterns in REASSURE planned interim analysis of a real-world observational study of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *eClinicalMedicine.* 2023;60:101993.
- Rahbar K, Essler M, Eibar M, et al. 177Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Prior 223Ra (RALU Study). *J Nucl Med.* 2023;64(12):1925-1931.
- Rahbar K, Essler M, Pabst KM, et al. Safety and Survival Outcomes of 177Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Pros-

tate Cancer with Prior 223Ra treatment: The RALU Study. 2023;64(4):574-578.

- Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum RP, et al. Prior therapies as prognostic factors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with [177Lu]Lu-PSMA-617. A WARMTH multicenter study (the 617 trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(1):113-122.
- Ahmadzadehfar H, Matern R, Baum RP, et al. The impact of the extent of the bone involvement on overall survival and toxicity in mCRPC patients receiving [177Lu]Lu-PSMA-617: a WARMTH multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(12):4067-4076.
- Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, et al. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4335-4346.
- Liepe K. Pros and Cons of Alpha versus Beta Bone Seeking Agents in the Treatment of Cancer Pain. *World J Nucl Med.* 2023;22(4):255-256.
- Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol.* 2004;6(Suppl 10):S13-8.
- Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, et al. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2009;15(2):167-172.
- Vlachostergios PJ, Niaz MJ, Sun M, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake and Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Fron Oncol.* 2021;18(11):630589-630589.
- Kim YJ, Kim Y-I. Therapeutic Responses and Survival Effects of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2018;43(10):728-734.
- Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Radioligand Therapy With 177 Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AjR Am J Roentgenol.* 2019;213(2):275-85.
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted alpha-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl Med.* 2018;59(5):795-802.
- Ma J, Li L, Liao T, et al. Efficacy and Safety of 225Ac-PSMA-617-Targeted Alpha Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2022. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.796657>.
- Morgenstern A, Apostolidis C, Bruchertseifer F, et al. Supply and Clinical Application of Actinium-225 and Bismuth-213. *Semin Nucl Med.* 2020;50(2):119-123.
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC with 225actinium-PSMA-617: Dosimetry estimate and empirical dose finding. *J Nucl Med.* 2017;58(10):1624-1631.
- Alam MR, Singh SB, Thapaliya S, et al. A Review of 177Lutetium-PSMA and 225Actinium-PSMA as emerging theranostic agents in prostate cancer. *Cureus.* 2022;(9):e29369. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.29369>.
- Kostos L, Budeau JP, Yeung T, et al. AlphaBet: Combination of Radium-223 and [177Lu]Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol). *Front. Med.* 2022;9:1059122.
- Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):800-81622.
- Kind P, Michalski K, Yousefzadeh-Nowshahr E, et al. Bone marrow impairment during early 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy: Haematotoxicity or tumor progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging Res.* 2022;12(1):20.
- Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resis-

- tant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 2016;57(8):1170-6.
26. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-1134.
27. McDermott RS, Greene J, McCaffrey J, et al. Radium-223 in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-centre, phase II open-label study. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;6(13):17588359211042691.
28. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guidelines for the use of 177 Lu-labelled PSMA-targeted radioligand-therapy (177 Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(9):2830-2845.
29. Sartor AO, Morris KJ, Chi KN, et al. PSMAfore: A phase 3 study to compare 177Lu-PSMA-617 treatment with a change in androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2022. Available from: < https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.TPS211 >
30. Li R, Dandapani SV, Amini A, et al. Alkaline Phosphatase And Prostate-Specific Antigen Dynamics And Survival Outcomes In Patients With Metastatic Prostate Cancer Receiving Radium-223. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020. Available from: < <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.509> >
31. Takácsová E, Bartovic M, Németh P, et al. Celkové prežívanie pacientov s kastročne rezistentným karcinómom prostaty s osteoblastickými metastázami liečených Ra-223-dichloridom. *Klin. urol*. 2022;18(1):5-10.
32. Baumgarten J, Groener D, Ngoc CHN, et al. Safety and Efficacy of 177Lutetium-PSMA-617 Radioligand Therapy Shortly after Failing 223Radium-Dichloride. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):557.
33. Parlak Y, Mutevelizade G, Sezgin C, et al. Effective half-life, excretion and radiation exposure of 177Lu-PSMA. *Radiat. Prot. Dosim*. 2023;199(10):1090-1095.
34. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, et al. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in 177Lu-PSMA-targeted therapies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Res*. 2018;8(1):32.
35. Zákon č. 87/2018 Z. z. o radiačnej ochrane a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

MUDr. Eva Takácsová, PhD.

Klinika nukleárnej medicíny LF UK a OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
eva.takacsova@ousa.sk