

Radium-223 behandling af knoglemetastaser ved kastrationsrefraktær prostatacancer

Jann Mortensen & Liselotte Højgaard

Prostatacancer er den hyppigste cancerform hos mænd i Europa og USA med en incidens på over 4.200 nye tilfælde årligt i Danmark, og 80% af patienterne ender med at få knoglemetastaser [1, 2]. Androgenhormonet testosteron og dets metabolit dihydrotestosteron stimulerer prostatacancers cellevækst, og patienter i høj eller intermedier riskogruppe kan behandles med androgen deprivering via kastration (bilateral orkiektomi) eller via hormonbehandling med *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-receptoragonist [3]. Dertil kan lægges androgen receptor antagonist. Hos mange patienter udvikles hormonrefraktær sygdom med stigning i prostata-specifikt antigen (PSA) trods lavt S-testosteronniveau. Hos patienter med progression og kastrationsresistent prostatacancer fortsættes med LHRH-agonistbehandlingen, og der kan yderligere behandles med kortikosteroid, østrogen og cytotoxisk kemoterapi, docetaxel samt radionuklider, som udsender betapartikler [4]. For de patienter, hvor sygdommen progredierer med knoglemetastaser og deraf følgende svære knoglesmerter, er der et nyt behandlingsprincip på vej: injektion med $^{223}\text{Ra-Cl}_2$, der optages selektivt i knoglemetastaserne og virker lokalt cytotoxisk. $^{223}\text{Ra-Cl}_2$ er et radioaktivt lægemiddel til målrettet alfapartikelbehandling via ^{223}Ra , stoffet er knoglesøgende og opfører sig i kroppen som calcium. ^{223}Ra henfalder med 95% alfa-, 3% beta- og knap 2% gammapartikler og røntgenstråler. Lægemidlet er i øjeblikket under klinisk fase III-afprøvning, og der er behandlet over 1.000 patienter på verdensplan. Der er gennemført kliniske studier bl.a. i Norge, Sverige, England og USA, og lægemidlet (Xofigo, tidligere benævnt Alpha-radin) er godkendt i USA af FDA den 15. maj 2013. Behandlingen af patienter med kastrationsresistente prostatacancer knoglemetastaser medfører signifikant reduktion i alkalisk fosfatase- og PSA-niveau samt forlænget overlevelse [5-7]. Bivirkningsprofilen er gunstig i forhold til øvrige behandlingsalternativer, idet behandlingen kun giver lette gastrointestinale bivirkninger og en vis knoglemarvsdepression.

INDIKATIONER

$^{223}\text{Ra-Cl}_2$ anvendes til behandling af knoglemetastaser hos patienter med hormonrefraktær prostatacancer,

hvor docetaxel er uden effekt, ikke tåles eller ikke ønskes, og til patienter med recidiv, trods behandling med docetaxel. Stoffet er under afprøvning ved andre cancersygdomme med knoglemetastaser, bl.a. mamacancer. Præparatet er kontraindiceret ved svær knoglemarvshæmning.

FARMAKOKINETIK

Lægemidlet administreres intravenøst, og efter opblanding i blodet forsvinder det fra blodbanen efter en 4-faset eksponentialfunktion. Den initiale halveringstid er kort, 3-5 minutter, efter 15 minutter har > 75% af aktiviteten forladt blodbanen, efter fire timer er der kun 4% tilbage, og efter 72 timer < 1%. Biodistributionen er med hurtig aktivitetsoptagelse i knoglesystemet, således at 44-77% af den injicerede aktivitet er i knoglesystemet efter fire timer [8]. Udskillelsen sker via tyndtarmsepitetet til tarminholdet, og der er kun ringe aktivitetssudskillelse via urinvejene. Optagelsen i knoglesystemet, hvilket er det terapeutiske sigte, sker på overfladen af kortikal- og trabekulærknogle, og specielt i knoglemetastaserne vækstzoner [9].

VIRKNINGSMEKANISMER

Knoglemetastaser fra prostatacancer er overvejende osteoblastiske, og prostatacancer cellerne inducerer osteoblastproliferation via direkte parakrine effekter og vækstfaktorer med effekt på knoglemikromiljøet [10, 11]. Vækstfaktorerne promoverer aflejring af ny knoglematrix, producerer osteoblaster og inducerer metastatisk progression af prostatacanceren [12]. ^{223}Ra sætter sig i disse vækstområder, og da ^{223}Ra har en kort fysisk rækkevidde på < 100 mikrometer og en høj energiabsorption i vævet lokalt, *linear energy transfer* (LET), vil stoffet medføre celledød i prostatacancer cellerne med DNA-dobbeltkædebrud og cancer-celle destruktions [13]. Den korte rækkevidde i forhold til behandling med ^{89}Sr eller ^{153}Sm , der henfalder med betapartikler [4] og har en rækkevidde på 3-8 mm (Tabel 1), gør, at de knoglemarvsdeprimerende bivirkninger bliver mindre ved alfabe-handlingen, fordi celledøden i knoglemarven ikke rækker så langt fra overfladen af den trabekulære knogle og den indre corticalis og ud i knoglemarvens vækstzoner for erythrocytter, leukocyter og trombocyter [14, 15].



STATUSARTIKEL

Klinik for Klinisk Fysiologi,
Nuklearmedicin & PET,
Diagnostisk Center
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V04130224

TABEL 1

Henfaldstyper af radioaktive isotoper brugt i relation til behandling.

	Rækkevidde	Energi-LET
α -	< 100 mikrometer	Høj
β -	3-8 mm	Middel
β +	Meter (γ -henfald dannes efter β + annihilation med β -)	Middel
γ	Meter	Lav

LET = linear energy transfer.

BIVIRKNINGER

På grund af optagelsen af ^{223}Ra i knoglesystemet sker der en vis knoglemarvsdeprimerende effekt med mulighed for neutropeni, trombocytopeni og anæmi. I dyrestudier og i kliniske studier er effekten forbigående. ^{223}Ra udskilles i mavetarmkanalen, formentlig ved sekretion i tyndtarmen, da der ikke er observeret optagelse og udskillelse via levergaldeveje [8]. Efter udskillelse fordeles ^{223}Ra og henfaldsprodukterne i tarmindehold/faeces. Bivirkningerne, der er nævnt i de kliniske studier, er oftest forbigående i form af kvalme, opkastning, diarré og obstipation [7]. Hos disse patienter, der alle er i opioidbehandling, er obstipationen forventelig, men de har ikke blodig diarré eller alvorlige gastrointestinale bivirkninger. Der foreligger omfattende undersøgelser med dyr, hvor der ud over gastrointestinale bivirkninger er påvist osteogent sarkom og tab af fortænder hos rotter. De osteogene sarkomer opstår typisk hos dyr i vækst, og man kan se parallellen i historiske resultater fra 1920'erne og 1930'erne, hvor der var en usædvanlig høj incidens af osteogent sarkom hos urskivemalerne i de schweiziske urfabrikker i bjergbyerne (Figur 1).

DOSIMETRI

$^{223}\text{Ra-Cl}_2$ forsendes i en steril, isoton, pyrogenfri natriumkloridopløsning, og da det henfalder med alfapartikler og er radioaktivt, skal det behandles og administreres på nuklearmedicinske afdelinger, hvor man har særlig kompetence, og i tæt samarbejde med de klinisk henvisende læger og med myndighederne, Statens Institut for Strålebeskyttelse (SIS), Sundhedsstyrelsen.

$^{223}\text{Ra-Cl}_2$ er den divalente kation af den alfapartikelmitterende nukleid ^{223}Ra . Den har en halveringstid på 11,4 dage, og kernekortet ses i Tabel 2.

Dosimetrien for behandling med radioaktive lægemidler, der henfalder via alfapartikler, er ikke endeligt afklaret, og $^{223}\text{Ra-Cl}_2$ er det første godkendte lægemiddel, der henfalder med alfapartikler [16-18]. De vanlige dosimetriberegninger via ICRP/Olinda-

FIGUR 1

Marie Curie, 1867-1934, polsk-fransk fysiker og kemiker. Hun beskrev radioaktivitet, fandt polonium som grundstof og opkaldte det efter sit eget fædreland samt isolerede og beskrev radium. Hun blev i 1908 Sorbonnes første kvindelige professor, men blev aldrig medlem af Det Franske Akademi. Hun er afbildet på fransk frimærke; en ære, der er få akademimedlemmer beskåret.



Radium

Radium, af det latinske radius (stråle), er grundstof nummer 88 i det periodiske system og har det kemiske symbol Ra. Det er et stærkt radioaktivt jodalkali metal. Radium blev opdaget i 1898 af Marie Curie og hendes mand Pierre Curie, da de undersøgte mineralet blyblyende. Selv efter at have fjernet uran var det resterende materiale radioaktivt = radium. I 1902 isolerede Marie Curie rent metalisk radium ved elektrolyse af en opløsning af rent natriumklorid med en elektrode af kviksølv via destillation i en atmosfære af brint. Marie Curie benævnte stoffet radium, fordi det strålede med et svagt, blåt lys i ren form. I begyndelsen af det 20. århundrede blev radium og dets radioaktive stråling anset for at være et mirakelmiddel mod sygdomme, og det blev tilsat tandpasta, mundskyllemiddel og madvarer. Man opdagede de alvorlige bivirkninger ved radioaktiviteten, og det blev reserveret til medicinsk behandling. Strålingen fra radium blev indtil 1950-erne brugt som energikilde i selvlysende maling til brug på urskiverne og urviserne. Urskivemalerne i de schweiziske bjergbyer var unge kvinder, der slikkede på de tynde pensler for at sikre, at urskiverne blev malet smukt. Via denne fremgangsmåde indtog de radium per os, det blev optaget via mavetarmkanalen, optaget i knoglesystemet og gav en meget høj incidens af osteogene sarkomer. Det sygdomsmønster var en af årsagerne til, at den skadelige effekt af radium blev opdaget. Alle 25 kendte isotoper af radium er radioaktive, og isotopen ^{223}Ra er velegnet til behandling af metastaser fra prostatacancer. ^{223}Ra har en halveringstid på 11,4 dage. Den mest almindelige isotop er ^{226}Ra , der har en halveringstid på 1.602 år.

systemet er udviklet til isotoper med gammahenfald (nuklearmedicinske billeddiagnostiske undersøgelser) og behandling med radioaktive lægemidler, der henfalder via betapartikler (^{131}I til behandling af thyroidealidelser).

Dosis er 50 kBq/kg legemsvægt, svarende til en dosis på i alt 3,65 MBq til en person på 73 kg. De kritiske organer er, jf. biodistributionen, knoglesystemet og mavetarmkanalen [8]. Organdosis er 4,2 Gy til de osteogene celler, 0,5 Gy til den røde knoglemarv,

0,112 Gy til den proksimale del af colon og 0,67 til den distale. Helkropps-dosis er 0,084 Gy, og hvis man kunne bruge den vanlige omregning til mSv, ville det svare til 84 mSv helkroppsækvivalent som behandlingsdosis.

STRÅLEBESKYTTELSE

95% af den indgivne isotops henfald sker via alfapartikler, og med en kort rækkevidde på < 100 mikrometer af stoffet vil patienten ikke stråle mod omgivelserne. De 3% betahenfald og 2% gammastråler/røntgenstråler er beskudene mængder, og det er planlagt, at patienten kan gå hjem umiddelbart efter indgift af det radioaktive lægemiddel. Patienten skal således ikke være indlagt, sådan som det er påkrævet efter f.eks. ¹⁷⁷Lu-dotat- behandling af patienter med neuroendokrine tumorer eller efter behandling af patienter med thyroideacancer med ¹³¹I.

Patienterne får en skriftlig information om at være særligt påpasselige over for ekskretter, spild på tøj etc.

²²³Ra-Cl₂ hjemtages, opbevares, administreres, og behandlingen varetages i regi af de nuklearmedicinske afdelinger, hvor der er specialkompetence til alle procedurer, udviklet i tæt samarbejde med SIS, Sundhedsstyrelsen. Området er gennemreguleret med kvalitetshåndbøger, intern audit og myndighedsinspektion samt styret af danske love og EU-regulativer og -direktiver, analogt med forholdene for andre anvendelser af åbne radioaktive kilder [19].

KLINISK EFFEKT

Der er gennemført fase I-, fase II- og fase III-studier, og der er i øjeblikket andre igangværende fase III-studier [5, 7, 9, 20-22]. Studierne er bl.a. gennemført i USA og flere lande i Europa bl.a. Sverige, Norge og England, og over 1.000 patienter er i øjeblikket blevet behandlet. ²²³Ra-Cl₂ medfører signifikant reduktion i smerter fra knoglemetastaser hos > 50% af patienterne. Der ses et fald i alkalisk fosfatase-niveau og forsinket tid til progression med stigning i PSA. Den generelle overlevelsestid blev forlænget i ²²³Ra-Cl₂-gruppen med median overlevelsestid fra 46 til 65 uger (33 patienter behandlet med 50 kBq/kg fire gange med fire ugers interval, og 31 patienter behandlet med placebo) [7]. Efter to år var ti af 33 patienter (30%), som var blevet behandlet med ²²³Ra-Cl₂, i live sammenlignet med fire af 31 patienter i placebo-gruppen (13%) [5]. Et randomiseret fase III-studie med 809 patienter, som blev behandlet seks gange med fire ugers interval, blev stoppet ved interimanalysen pga. overbevisende forlængelse af den generelle overlevelse i ²²³Ra-Cl₂-gruppen (14 måneder) i forhold til placebo-gruppen (11,2 måneder)

[23]. Den sekundære effektparameter »tid til første skeletrelaterede hændelse« (bl.a. knoglerelaterede smerter, frakturer, operative indgreb, ekstern bestråling etc.) blev også forbedret signifikant (13,6 vs. 8,4 måneder) [23]. Der er dosisrespons på effekten på alkalisk fosfatase- og PSA-niveauet efter gentagne injektioner, og der ses dosisrespons på den palliative effekt af reduktion af smerter ved knoglemetastaser. Den dosislimiterende, hæmatotoksiske, knoglemarvsdeprimerende effekt har en tolerabel bivirkningseffekt med lettere forandringer i blodbilledet [5-7, 23]. Der afventes resultatet af studier, hvor man undersøger effekten af at kombinere ²²³Ra-Cl₂ med andre behandlingsformer bl.a. kemoterapi, hormonerapi og bisfosfonater samt betydningen af, hvilken type behandling patienten har fået før ²²³Ra-Cl₂-behandlingen og effekten af ²²³Ra-Cl₂ på andre cancertyper end prostatacancer [4, 18, 24].

VIRKNINGSMEKANISME AF RADIUM-223

På grund af den høje LET inducerer alfapartiklerne overvejende ikke reparable skader på dobbeltstrenget DNA, og hos de patienter, der har knoglemetastaser med kemoresistent sygdom, er der ingen kendt cellulær modstandsmekanisme over for alfapartikelbehandlingen [13, 22]. Mikrometastaserne med sovende, klonogene tumorceller i cellecyklus fase G-0 kan dræbes effektivt med højenergistrålingen fra alfaemittere. Celledrabet via alfaemitteren er uafhængig af hypoksi, i modsætning til forholdene for ekstern stråleterapi.

KONKLUSION

En række behandlingsprincipper er udviklet til behandling af patienter med kastrationsresistent prostatacancer med knoglemetastaser. ²²³Ra-Cl₂ er en ny

TABEL 2

Behandling med radioaktive lægemidler.

Lægemiddel	Behandling	Henfald
¹³¹ I-iodid	Thyroideasygdomme, middeldosis til benigne thyroideasygdomme og høj dosis til thyroideacancer	β- γ
¹⁷⁷ Lu-dotat	Neuroendokrine tumorer	β-γ
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	Lymfom	β-
⁸⁹ Sr (Metastron)	Knoglemetastaser	β-
¹⁵³ Sa (Quadramet)	Knoglemetastaser	β-
²¹¹ At-astatin	Hæftet på monoclonale antistoffer til ovariecancer, under klinisk afprøvning	α 2% γ
²²³ Ra-Xofigo	Under afprøvning til behandling af knoglemetastaser ved prostatacancer	α 3% β- 2% γ



FAKTABOKS

Xofigo er et radioaktivt lægemiddel til behandling af knoglemetastaser, foreløbigt afprøvet hos patienter med prostatacancer, hvor anden behandling ikke længere er effektiv. Der er behandlet ca. 1.000 patienter globalt, og i øjeblikket er der fase III-undersøgelser i gang, men stoffet er endnu ikke godkendt i Europa.

Radium-223-behandlingen vil muligvis også kunne bruges til behandling af knoglemetastaser ved andre cancersygdomme.

Xofigo til prostatacancermetastaser giver smertelindring og længere overlevelse.

knoglemetastasesøgende radionuklidbehandling, som inducerer celledrab pga. de udsendte alfapartiklers direkte ødelæggelse af dobbeltstrenget DNA. $^{223}\text{Ra-Cl}_2$ -behandlingen forlænger patientens overlevelsestid, reducerer samtidig alkalisk fosfatase- og PSA-niveauet samt smerter og er behæftet med relativt milde gastrointestinale og myotoksiske bivirkninger. I igangværende studier undersøger man dets fremtidige plads i behandlingsalgoritmerne, og om der kan opnås yderligere synergistisk effekt, hvis $^{223}\text{Ra-Cl}_2$ kombineres med terapiformer med andre virkningsmekanismer.

KORRESPONDANCE: Liselotte Højgaard, Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: liselotte.hoejgaard@rh.regionh.dk

ANTAGET: 16. juli 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. oktober 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes interesseformularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866-71.
2. Statens Serum Institut. Tal og analyse: Cancerregisteret 2011. www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre/Cancerregisteret/Cancerregisteret%202011.ashx (28. aug 2013).
3. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe. Prostatacancer retningslinjer 2012. <http://ducg.dk/prostata/retningslinjer/> (28 aug 2013).
4. Sartor O. Radiopharmaceutical and chemotherapy combinations in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a new beginning? *J Clin Oncol* 2009;27:2417-8.
5. Nilsson S, Franzen L, Parker C et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:20-6.
6. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:678-86.
7. Nilsson S, Franzen L, Parker C et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomized, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8:587-94.
8. Hindorf C, Chittenden S, Aksnes AK et al. Quantitative imaging of ^{223}Ra -chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nucl Med Commun* 2012;33:726-32.
9. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ et al. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res* 2013;5:1-14.
10. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
11. Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer* 2005;5:21-8.
12. Rove KO, Crawford ED. Metastatic cancer in solid tumors and clinical outcome: skeletal-related events. *Oncology (Williston Park)* 2009;23(14 suppl 5):21-7.
13. Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature* 1977;266:653-5.

14. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC et al. Targeting of osseous sites with alpha-emitting ^{223}Ra : comparison with the beta-emitter ^{89}Sr in mice. *J Nucl Med* 2003;44:252-9.
15. Henriksen G, Bristol K, Bruland OS et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (^{223}Ra) demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62:3120-5.
16. Watchman CJ, Jokisch DW, Patton PW et al. Absorbed fractions for alpha-particles in tissues of trabecular bone: considerations of marrow cellularity within the ICRP reference male. *J Nucl Med* 2005;46:1171-85.
17. Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100. *Ann ICRP* 2006;36:25-327, iii.
18. Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J* 2013;19:71-8.
19. Bekendtgørelse om kvalitet og sikkerhed ved testning, forarbejdning, konservering, opbevaring, distribution, import og eksport af humane væv og celler. www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=11410#FN501 (28. aug 2013).
20. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250s-7s.
21. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (^{223}Ra) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:189-97.
22. Sartor O, Hoskin P, Bruland OS. Targeted radio-nuclide therapy of skeletal metastases. *Cancer Treat Rev* 2013;39:18-26.
23. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
24. Sartor O, Goeckeler W, Bruland O. Stromal targeted therapy in bone metastatic prostate cancer: promise delivered. *Asian J Androl* 2011;13:783-4.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK
21. JULI 2014

Tilfældigt fund af urinblære i scrotum ved scintigrافي

Andreas Key Milan Thamsborg, Martin Krakauer & Lasse Fahrenkrug

På tærsklen til en ny epoke i behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion

Andreas Halgreen Eiset, Maibritt Provstgaard Holm & Peter Derek Christian Leutscher

Propofolinduceret masseterspasme som årsag til trismus og uventet vanskelig intubation

René Christian Bleeg, Bodil Steen Rasmussen & Per Henrik Lambert

Digoxinforgiftning hos et spædbarn grundet forveksling af flasker med magistrelt fremstillet medicin

Louise Lindholdt Hansen & Anne Maria Herskind

Denosumab normaliserede plasmacalcium ved malignitetsbetinget hyperkalcæmi

Louise Størling, Gerda Elisabeth Villadsen, Klaus Krogh et al

Optimeret vurdering af tarmens perfusion kan nedbringe risikoen for anastomoselækager

Helene Schou Andersen & Ismail Gögenur

Forebyggelse af postpolypektomi-blødning i colon og rectum

Lasse Bjerg & Thomas Møller Jensen

Tvangsbehandling af periappendikulær absces hos en patient med paranoid skizofreni

Kent Fink Andersen, Jonas Sanberg Jensen & Jette Alnor