



# Prostat Kanserinde Ra-223 Alfa Tedavi

## Ra-223 Alpha Treatment in Prostate Cancer

● Nalan Alan Selçuk<sup>1</sup>, ● Faruk Yencilek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Prostat kanseri erkeklerde malign kanserler içerisinde ikinci sıklıkla yer almaktadır. Son 10 yılda prostat kanseri tedavisinde birçok tedavi ajanları geliştirilmiştir. Bu grup hastalarda, hastalık kontrolü için başlangıçta anti hormonal tedaviler ile serum testosteron düzeyleri baskı altında tutulmaktadır. Ancak bu hastaların neredeyse tamamında eninde sonunda anti hormonal tedaviye direnç gelişmekte ardından hastalık progresyon göstererek metastaz yapabilmektedir. Bir alfa partikülü yayıcısı olan radyum-223 (Ra-223) (Xofigo®) viseral organ metastazı olmayan, semptomatik kemik metastazlı kastrasyona dirençli prostat kanserli (mCRPC) hastaların tedavisinde kullanıma girmiştir. Ra-223, bir alkali toprak metali olan radyumun radyoaktif bir izotopu olup kimyasal açıdan kalsiyuma benzerlik gösterir ve kemik mineral dokusunda kalsiyum gibi tutar. Ra-223, kemik metastazı içinde ve çevresinde oluşan yeni kemik dokusunda, kalsiyumun yerine geçerek hidroksiapatit kristalleri ile birleşir hızlıca ve seçici bir şekilde metastaz dokusunda toplanır. Ra-223 oldukça yüksek lineer enerji transferi sayesinde hücre DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak tümör hücresinde onarılamaz hasarlara yol açmaktadır. Bu özellikler neticesinde, sadece kemik metastazı olan ve iç organ metastazı olmayan prostat kanseri hastalarında yapılan faz III çalışmada (ALSYMPCA), Ra-223'un palyatif ağrı giderilmesinin yanı sıra genel sağkalımı uzattığı ve hastaların yaşam kaliteleri önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir. Bu derlemede, kemik metastazlı mCRPC tedavisinde radyonüklid tedavi ajanı olan Ra-223'un etki mekanizması, Ra-223 tedavisinin etkinliği, güncel çalışmaların klinik pratiğimize katkısı üzerinde durulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kastrasyona dirençli prostat kanseri, kemik metastazı, Radyum-223

### Abstract

Prostate cancer is the second most frequent malignant disease in men. Several therapeutic agents have been approved during the last decade. In this group of patients, serum testosterone levels are initially suppressed by anti-hormonal treatments for disease control. However, almost all patients eventually acquire resistance to anti-hormonal treatments, ending up with metastases. Radium-223 (Ra-223) (Xofigo®) is the first alpha-emitting radiopharmaceutical approved for the treatment of patients with metastatic castration-resistance prostate cancer (mCRPC) with bone metastases. Radium-223 dichloride is a calcium-mimetic agent that specifically targets bone lesions. The radiobiological effects of Ra-223 are mainly based on the direct damage to tumor-cell DNA via alpha particles. Thanks to their high linear energy transfer and a very short range, alpha particles produce a dense ionization around the disintegration site. The high linear energy transfer leads to cytotoxic effects that are independent of the oxygen concentration. Ra-223 has been demonstrated to prolong overall survival as well as to provide palliative pain relief and improved quality of life in patients with mCRPC with bone metastases in several studies, particularly in the phase III ALSYMPCA trial. This review focuses on the mechanisms and effectiveness of Ra-223 treatment, with emphasis on the contribution of current studies to our understanding and clinical practice.

**Keywords:** Castration Resistant Prostate Cancer, Bone Metastasis, Radium-223

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 532 294 06 67 **E-posta:** nalanselcuk@yeditepe.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon erkeğe prostat kanseri tanısı konmakta ve bunların yaklaşık 260.000'i hayatını kaybetmektedir. Erkeklerde prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülmekte olup yeni kanser tanılı erkeklerin %15'ini oluşturmaktadır (1). Hastaların %95'inde, tanı sırasında lokalize hastalık bulunmakta ve bunlarda 5 yıllık sağkalım %100'e yakındır. Diğer yandan bu oran ileri prostat kanserli hastalarda %30'dan daha az olarak bildirilmektedir. Bu grup hastalarda, hastalık kontrolü için başlangıçta enzalutamide ve abirateron gibi anti hormonal tedaviler (ADH) ile serum testosteron düzeyleri baskı altında tutulmaktadır. Ancak bu hastaların neredeyse tamamında eninde sonunda anti hormonal tedaviye direnç gelişmekte, ardından hastalık progresyon göstererek metastaz yapabilmekte ve sonuçta kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) halini almaktadır (2). Kastrasyona direnç tanımı, bilateral orşiektomi veya ADH sonrası serum testosteron seviyesinin 50 ng/dL veya 1,7 nmol/L altında olması ve en az birer hafta arayla ardışık 3 prostat spesifik antijen ölçümünün ikisinde %50 üzerinde yükselmesi anlamına gelmektedir. Biyokimyasal parametrelerin yanı sıra kemik sintigrafisinde iki ya da daha fazla kemik metastazının görülmesi veya var olan bir yumuşak doku lezyonunda Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri'ne göre büyüme izlenmesi de kastrasyona direnç gelişiminin göstergesi olarak ifade edilmektedir.

Kastrasyona direnç geliştiğinde kemik metastazı kaçınılmaz olmaktadır ve hastaların yaklaşık %90'nında görülmektedir. Kemik metastazı ile ölüm arasında yakın ilişki vardır. Kemik metastazı ağrı, patolojik fraktür ve/veya spinal kort basısı gibi iskelet ilişkili olaylara yol açarak semptomatik hale gelmektedir. Bu durum hasta yaşam kalitesini düşürmektedir (3). Dahası, kemik metastazlarının varlığı genel sağkalımı düşürmektedir. Viseral organ metastazlar daha az sıklıkla görülmekle birlikte yeni tanı almış mCRPC'li hastaların %10'nunda izlenmektedir (4).

mCRPC'li hastalarda tedavi yaklaşımında dosetaksel ve cabazitaxel gibi kemoterapötik ilaçlar dışında denosumab ve zoledronik asit gibi hedefe yönelik ilaçlar, eksternal radyoterapi (EBRT) ve radyonüklid tedaviler yer almaktadır. EBRT tek kemik metastazı bulunan bölgelerde ağrının giderilmesi ve patolojik fraktür gelişiminin önlenmesi amacıyla kullanılırken, Stronsiyum-89, Samaryum-153, Renyum-186 ve -188, gibi beta yayıcı izotoplarla yapılan radyonüklid tedaviler ise

çoklu kemik metastazlarında ağrı palyasyon tedavisinde kullanılmaktadır.

Beta yayıcılarının genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Genel sağkalım faydasının yanı sıra iskelet ilişkili olay görülme süresi üzerindeki etkisi olduğu gösterilen, bir alfa yayıcısı olan radyum-223 (Ra-223) izotopu, semptomatik kemik metastazlı hastaların tedavisinde kullanıma girmiştir. Yapılan çalışmalarda Ra-223'ün aynı zamanda %50-60 oranında palyatif etkisinin de olduğu gösterilmiştir (5).

Bu derlemede kemik metastazlı mCRPC tedavisinde yeni bir tedavi olan Ra-223'un etki mekanizması, Ra-223 tedavisinin etkinliği, güncel çalışmaların klinik pratiğimize katkısı, uygun hasta seçimi, güncel kılavuzlardaki yeri, radyasyon güvenliği ve uygulama prosedürü üzerinde durulacaktır. Ek olarak bu derlemede güncel bilgiler eşliğinde, Ra-223'ün ardışık ve kombine tedavilerle birlikte uygulanmasının sonuçları ve katkıları da tartışılacaktır.

## Ra-223 (Alfaradin)

Ra-223, diğer bir ismiyle Alfaradin, mCRPC ve semptomatik kemik metastazlı hastalar için kullanılan ilk hedeflendirilmiş, kemiğe spesifik, alfa ışın yayıcısı olan bir radyonüklid'dir. Ra-223, bir alkali toprak metali olan radyumun radyoaktif bir izotopudur. Radyum kimyasal açıdan kalsiyuma benzerlik gösterir ve kemik mineral dokusunda kalsiyum gibi tutar (Şekil 1). Ra-223, kemik metastazı içinde ve çevresinde oluşan yeni kemik dokusunda, kalsiyumun yerine geçerek hidroksiapatit kristalleri ile birleşir hızlıca ve seçici bir şekilde yeni kemik formasyonunun olduğu metastaz dokusunda toplanır. Ra-223 özellikle osteoblastların mikro çevresinde veya sklerotik metastaz alanlarında yeni oluşturulan kemik stromal alanlarına bağlanarak etki eder. Bir alfa yayıcı izotop olan Ra-223 oldukça yüksek lineer enerji transferi (LET) sayesinde (80 keV/μm) hücre DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak hücre içi apoptozisi başlatmaktadır. Alfa partiküllerin doku içerisinde gidebildiği mesafe çok kısa olduğundan (2-10 hücre), Ra-223 uygulaması sonrasında kemik iliği gibi diğer normal organlara önemli bir zarar vermez. Tedavi dozlarında enjekte edilen Ra-223'ün yaklaşık olarak %25'i kemikler tarafından tutulur ve büyük oranda gastrointestinal sistem tarafından atılır. Yirmi dört saat sonrasında enjekte edilen miktarın %1'inden azı kanda bulunmaktadır (6). Yapılan dozimetrik çalışmalarda, terapötik doz (70 kg'lık bir hasta için 50 kBq/kg'dan 6 siklus Ra-223 enjeksiyon) sonrasında en yüksek doza kemik endosteumu (16 Gy) maruz kalırken

kemik iliğinin maruz kaldığı doz değeri 1,6 Gy olarak bulunmuştur (7).

Ra-223'ün radyobiolojik etkileri esas olarak alfa partikülleri ile tümör hücresinin DNA'sında çift sarmal kırıklarına yol açarak onarılamayacak hasarlar meydana getirmesidir. Yüksek LET sayesinde, alfa partikülleri dezintegrasyon alanında yoğun iyonizasyona yol açarak oksijen konsantrasyonundan bağımsız sitotoksik etki yaratır (8,9).

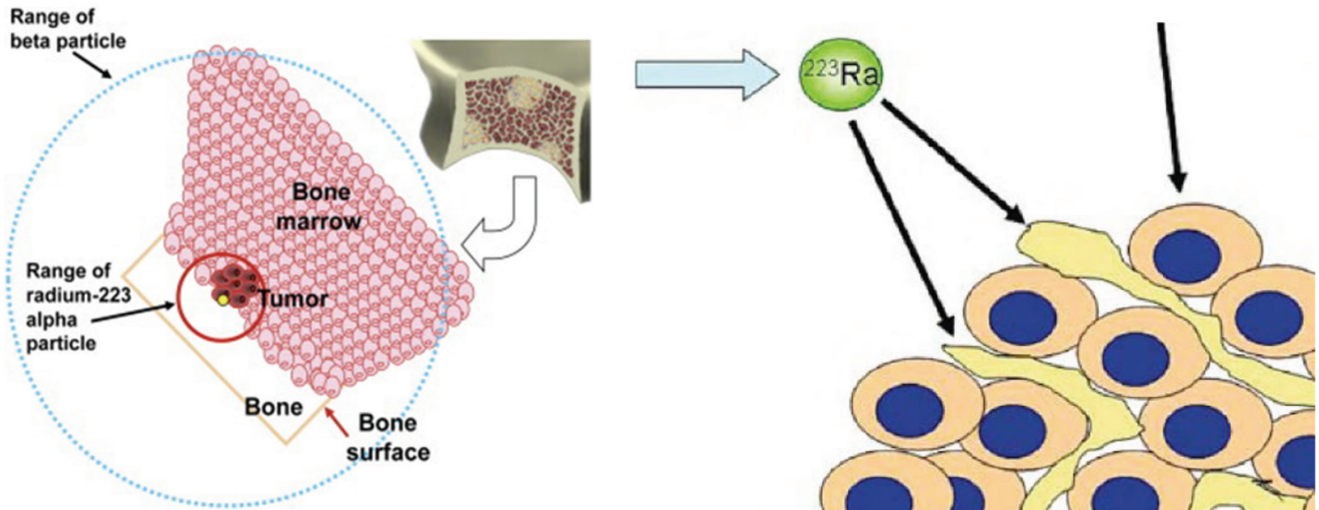
### Klinik Çalışmalar ve Sonuçlar

Ra-223, bir prospektif, uluslararası, randomize, çift kör ve plasebo grubu ile karşılaştırmalı faz III çalışması olan ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) çalışmasının sonuçlarına dayanarak, semptomatik mCRPC ve kemik metastazlı hastalarda kullanılmak üzere 2013 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını almıştır. Bu çalışmada mCRPC'li ve kemik metastazlı hastalarda Ra-223'ün etkinliği ve güvenilirliğinin plasebo grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla toplam 921 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunların 614'üne 4 hafta arayla 50 kBq/kg'dan 6 enjeksiyon şeklinde Ra-223 diklorid, 307'sine de plasebo olarak NaCl verilerek en iyi bakım şartları sağlanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım, ikincil sonlanım noktası ise ilk semptomatik iskelet olayı gelişimi ve çeşitli biyokimyasal değişikliklerin ortaya çıkması şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışmada sadece dozetaksel kullanımı sırasında veya sonrasında progresyon gelişen hastalar dahil edilmiş

olup viseral organ metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (14,9 aya karşın 11,3 ay; HR: 0,7, %95 CI, Şekil 2). Ölüm riskini %30 azaltmıştır. Ayrıca Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda semptomatik iskelet ilişkili olayların gelişme sürelerinin uzadığı gözlenmiştir (15,6 aya karşın 9,8 ay; HR: 0,66, %95 CI). Ra-223'ün aynı zamanda kemik metastazlarına bağlı ağrıya palyatif etkisi olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında 3. ve 4. derecede komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ra-223'ün görülen en sık yan etkisi anemi, trombositopeni ve ishal olmuştur.

ALSYMPCA çalışmasının temel limitasyonu Ra-223 tedavisi öncesinde veya eş zamanlı olarak, hastaların abiraterone ve enzalutamid gibi yeni anti hormonal tedavi ajanları ile tedavi edilmemesidir. Diğer bir tek kollu faz-IIIb çalışmasında ise hastalara eş zamanlı yeni anti tümöral ilaçlar ve hastaların yaklaşık %60'ına öncesinde dozetaksel tedavisi uygulanmıştır. ALSYMPCA çalışmasındaki benzer aktivite miktarlarında Ra-223 4 hafta aralıklarla 6 enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları genel sağkalım süresi 16 ay ile ALSYMPCA'ya benzer bulunmuştur. Genel sağkalım süresi eş zamanlı anti-androjen tedavisi alan grupta anti-androjen tedavisi almayan gruba göre daha uzun bulunmuştur (10).

Önceden dozetaksel kullanmış olan veya olmayan mCRPC ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda Radyum-223'ün etkinlik ve güvenliliği ile ilgili diğer bir alt



Şekil 1. Radyum-223 periyodik cetvelde kalsiyum ile aynı grupta yer alarak benzer yapıdan dolayı kemiklerde hidroksi apatit kristallerine bağlanır

grup analiz çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında Ra-223 tedavisi alan hastalarda genel sağkalım dozetaksel kullanımından bağımsız olarak anlamlı derecede uzamıştır. Ra-223'ün öncesinde dozetaksel kullanımı dikkate alınmaksızın etkili ve iyi tolere edilebilir ajan olduğu gösterilmiştir (11). Aynı çalışmada semptomatik kemik metastazlı mCRPC'li hastalarda, öncesinde dozetaksel kullananlarda Ra-223'ün, iskelet ile ilişkili semptomatik olayların gelişimini uzattığı bildirilmektedir.

### Klinik Yaklaşım

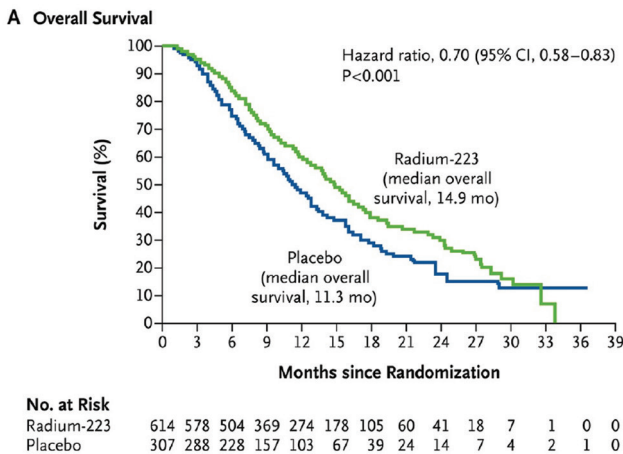
Literatürde ALSYMPCA alt grubu altında yapılan iki çalışmada Ra-223'ün hem genel sağkalım üzerinde hem de kemoterapiye hassas hastaların yaşam kalitesi üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir (9,10,11,12). Hoskin ve ark. (11) mCRPC'li ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda öncesinde dozetaksel kullanımından bağımsız olarak Ra-223'ün genel sağkalımı uzattığını ve iyi tolere edildiğini ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Nilsson ve ark. da Ra-223'ün hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve yaşam kalitesindeki düşüşün daha yavaşladığını göstermişlerdir (12). Günümüzde viseral organ metastazlı hastalarda Ra-223 endikasyonu bulunmamaktadır. Benzer sonuçlar kemik metastazlı ve bilinen organ metastazı olmayan radyum öncesinde dozetaksel tedavisi alan hastalarda da bulunmuştur (8). Literatürde dozetaksel tedavisini takiben verilen Ra-223'ün etkinliği ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Sartor ve ark. abiraterone ve enzalutamide ile uygulanan eş zamanlı tedavinin Ra-223 ile birlikte güvenli bir şekilde kombine

edilebileceğini göstermişler ve güvenlik profillerini eş zamanlı uygulanan ve uygulanmayan hastalarda benzer bulmuşlardır (13). Ve yine aynı çalışmada grade 2-4 yan etki görülme olasılığını eş zamanlı uygulanan hastalarda %40, uygulanmayan hastalarda %38 olarak bulmuşlardır. Ra-223'ün gerek prostat kanserli hastalarda diğer endikasyon genişletilmesi ile ilgili gerekse de diğer kemik metastazlarında kullanımı ile ilgili devam etmekte olan birçok çalışma vardır.

### Güncel Kılavuzlarda Ra-223'ün Yeri

NCCN versiyon 4,2018 kılavuzunda mCRPC'li hastalarda kemik metastazları geliştiğinde denosumab veya zoledronik asit gibi anti-resorptif bileşiklerle tedavisi yanı sıra viseral organ metastazı yoksa semptomatik hastalarda Ra-223'ü tedavi seçenekleri arasında önermektedir. Yine NCCN kılavuzunda viseral organ metastazı yokluğunda öncesinde abirateron veya enzalutamid tedavisi alan kemik metastazlı hastalarda ve öncesinde dozetaksel tedavisi alan hastalarda önerilmektedir (14). Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'nde kastrasyon dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda radyumu tedavi seçeneği olarak önermektedir. Amerikan ve Avrupa Üroloji Topluluğu da benzer şekilde, performans durumu iyi olan, bilinen viseral metastazı olmayan, daha önceden kemoterapi almış veya almamış, semptomatik kemik metastazları olan hastalarına Radyum-223 önermektedir (15,16). Performans durumu öncelikle kemik metastazlarına bağlı olan hastalarda Amerikan Üroonkoloji topluluğu Ra-223 kullanımını klinisyen görüşüne bırakmaktadır.

Sonuç olarak, Ra-223 mCRPC için FDA onayı almış 6 ilaçtan biridir. Günümüzde Ra-223 tedavisi viseral organ metastazı olmayan sadece kemik metastazı olan ve bu metastazlara bağlı yoğun kemik ağrı kliniği olan hastalarda sağkalımı artırmak ve ağrıları azaltmak için kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış görülmektedir. ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarından ilham alınarak ilerleyen yıllarda asemptomatik ya da minimal semptomatik hastalar ile yapılacak çalışmalar Ra-223'ün endikasyonlarını genişletecektir. Ra-223 tedavisi 4 hafta ara ile toplam 6 enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedavinin toksik etkileri hafif derecededir ve genelde tolere edilebilir. Tedavi sonrasında genellikle önemli radyasyon yayını olmaz ve hastalar rutin günlük yaşamını sürdürebilmektedir.



**Şekil 2.** ALSYMPCA çalışmasının sonucuna göre radyum-223 genel sağkalımı plaseboya kıyasla 3,6 ay uzatmıştır



### Radyumun Uygulama Şekli

Radyum standart, stabil, flakon içinde kullanıma hazır solüsyon (10 mL flakon içinde 6 mL solüsyon) halinde gelmekte ve hastalara yaklaşık 6,6 MBq (178 µCi) radyum-223 (Referans gününde) enjekte edilmektedir. Aktivite miktarı standart doz kalibratörleri ile ölçülebilir. Pozoloji 55 kBq/kg, 4 haftalık aralarla, toplam 6 enjeksiyon şeklinde önerilmektedir. Ra-223'ün raf ömrü: Yirmi sekiz gündür.

Radyoaktif madde uygulama lisansı olan merkezlerde uygulanmalıdır. Özel bir koruma önlemi gerektirmez. Kullanım öncesi ve sonrasında kanül, serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Hastalar, ayaktan tedavi görüp, monitorizasyon ihtiyacı olmadan gönderilebilir. Hasta kontrolleri başlangıçta 3 ayda daha sonraları 6 ayda bir yapılmalı ve takiplerde total alkalik fosfataz, hematolojik parametreler (her kür öncesi rutin aylık kontrol), prostat spesifik antijen ölçümleri mutlaka yapılmalıdır. Klinik endikasyona göre kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi ile takip edilmelidir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

- World Health Organization. GLOBOCAN Fast Stats 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
- Gartrell BA, Coleman R, Efstathiou E, et al. Metastatic prostate cancer and the bone: significance and therapeutic options. *Eur Urol* 2015;68:850-858.
- Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol* 2010;37:Suppl 2:S15-S29.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
- Jong JM, Oprea-Lager DE, Hooft L, et al. Radiopharmaceuticals for Palliation of Bone Pain in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone: A Systematic Review. *Eur Urol* 2016;70:416-426.
- Nilsson S, Larsen RH, Foss SD, et al. First clinical experience with  $\alpha$ -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11:4451-4459.
- Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of 223Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:207-212.
- Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature* 1977;266:653-655.
- Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250s-6257.
- Saad F, Carles J, Gillessen 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;17:1306-1316.
- 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;15:1397-1406.
- Nilsson S, Cisko P, Sartor O, et al. Patient-reported quality of life analysis of radium-223 dichloride from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-874.
- Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76:905-916.
- NCCN (National comprehensive Cancer network) Guidelines Version 4.2018 Prostate Cancer.
- Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS; American Urological Association. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015;193:491-499.
- EAU Guidelines on Prostate Cancer 2015.