

Bald verfügbar: ^{223}Ra -Chlorid

Radioisotopenbehandlung beim ossär metastasierten Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist in der Schweiz die häufigste Krebserkrankung unter Männern. Die Prognose ist bei lokal begrenzten und gut differenzierten Karzinomen sehr gut. Bei biologisch aggressiven Tumoren besteht jedoch ein hohes Risiko für lokale Tumorrezidive sowie lymphatische oder systemische Metastasen. Nach dem Bronchialkarzinom ist das Prostatakarzinom daher in der Schweiz unter den Tumorerkrankungen bei Männern die zweithäufigste Todesursache.

+ Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes en Suisse. Le pronostic des carcinomes localisés et bien différenciés est très bon. Dans les tumeurs biologiquement agressives, cependant, il y a un risque élevé de récurrence locale de la tumeur et de métastases lymphatiques ou systémiques. Après le cancer du poumon, le cancer de la prostate est donc en Suisse parmi les diagnostics de cancer chez les hommes la deuxième cause de décès.

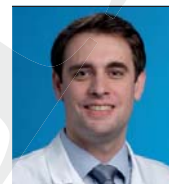
Da die Tumorzellen initial meist Hormonsensibel sind, gehört die Androgenblockade bei der fortgeschrittenen Erkrankung zur Standardtherapie. Leider neigt die Erkrankung dazu, nach 12-48 Monaten nicht mehr auf diese Behandlung anzusprechen und weiter fortzuschreiten [1]. Solche kastrationsresistente Karzinome metastasieren meist in das Skelettsystem (Abb. 1) [2]. Die Skelettmetastasierung des Prostatakarzinoms bedingt im weiteren Verlauf der Erkrankung häufig behandlungsbedürftige ossäre Schmerzen. Komplikationen der ossären Metastasierung können pathologische Frakturen, Hyperkalzämie und Tumor bedingte Anämie sein [3].

Schmerztherapie mit Radionukliden

Für die Behandlung von Skelettschmerzen und zur Prävention von Skelett assoziierten Komplikationen (Skeletal-related events, SREs) werden Analgetika, Bisphosphonate, Hormon- und Chemotherapie sowie bei wenigen symptomatischen Metastasen die externe Bestrahlung eingesetzt. Die schmerz palliative Behandlung mit β -Strahlung emittierenden Radioisotopen ist eine alternative



Prof. Dr. med. Thomas Krause
Bern



Dr. med. Bernd Klaeser
Bern

Behandlungsmethode bei multiplen schmerzhaften Metastasen. Neben dem analgetischen Effekt, der bei der Mehrzahl der Patienten schon nach einer Therapie erreicht wird, kann durch Radioisotopen prinzipiell dosisabhängig ein zellschädigender Effekt erzielt werden. Die Verwendung der bislang verfügbaren β -Strahler in einer zur Tumorthherapie ausreichend wirksamen Dosierung wurde jedoch durch Nebenwirkungen vor allem auf das Knochenmark limitiert.

Neue, vielversprechende Perspektiven ergeben sich für die Therapie mit einem knochenaffinen α -Strahler, Radium-223-Chlorid (^{223}Ra -Chlorid, Alpharadin®), dessen Markteinführung in der Schweiz für 2013 erwartet wird. Für ^{223}Ra -Chlorid wurde in europäischen Phase II und III Studien ein positiver Effekt auf Skelettschmerzen bei einem gleichzeitig vorteilhaften Sicherheitsprofil nachgewiesen. Darüber hinaus konnte – erstmals für eine Radioisotopentherapie – ein Überlebensvorteil durch die Alpharadin®-Therapie bei Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom gezeigt werden [4, 5].

Schmerztherapie mit β -Strahlern

Für die Schmerztherapie beim ossär metastasierten Prostatakarzinom wurden bis dato ausschliesslich Radioisotope verabreicht, die β -Strahlung emittieren. Die Adsorption der Radioisotope an die

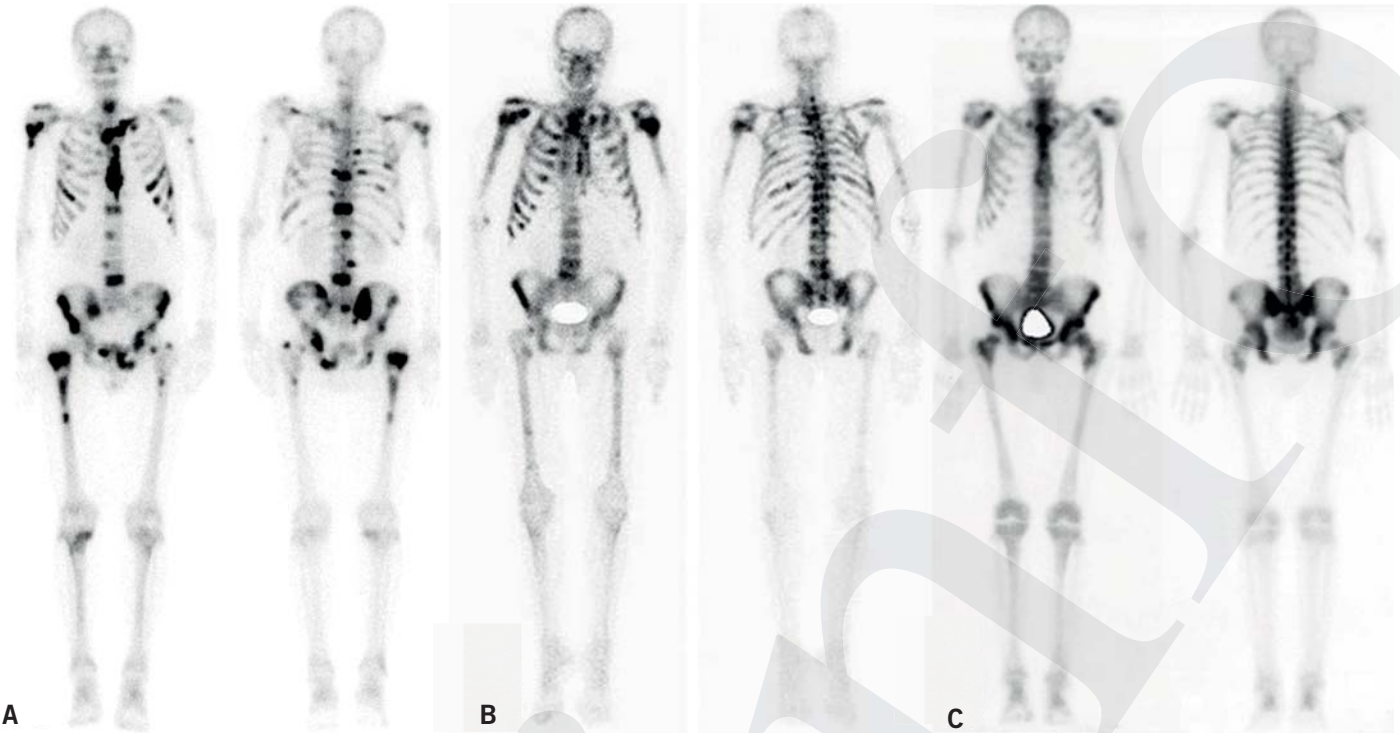


Abb. 1: Muster ossärer Metastasierung beim Prostatakarzinom (A = multifokale Metastasen; B = teils kleinherdig multifokale, teils disseminierte Metastasen; C = Vollbild einer disseminierten Skelettmetastasierung, sogenannter „Super-Scan“).

Knochenmatrix kann dabei zum einen analog zu Kalzium erfolgen, beispielsweise bei Strontium-89-Chlorid (^{89}Sr -Chlorid). Eine zweite Möglichkeit ist die Herstellung von Radiotherapeutika durch Bindung der Radioisotope an einen osteotropen Phosphonat-Carrier, beispielsweise bei Samarium-153-EDTMP (^{153}Sm -EDTMP) und bei Rhenium-186-HEDP (^{186}Re -HEDP). In beiden Fällen erfolgt die Anreicherung dieser Medikamente praktisch ausschliesslich im Skelett, hier abhängig von der Intensität des Knochenauf- und

Umbaus vor allem in osteoplastischen Metastasen. Die β -Strahlung dieser Radiopharmaka weist nur eine geringe mittlere Reichweite im Gewebe zwischen 0,6mm (^{153}Sm) und 2,7mm (^{188}Re) auf und wird überwiegend fokal in den Knochenmetastasen deponiert, d.h. es resultiert eine selektive Radiotherapie des Skeletts unter weitestgehender Schonung anderer Gewebe und Organe. Die Schmerztherapie mit β -Strahlern kann beim Prostatakarzinom gleichzeitig mit anderen Therapien, z.B. einer Hormontherapie durchgeführt werden.

Die Eignung eines Patienten für die Therapie wird vorgängig individuell geprüft und ist gegeben, wenn im Knochenszintigramm eine deutliche Speicherung in den Metastasen nachweisbar ist (Abb. 2, links). Bei Radiotherapeutika wie ^{153}Sm -EDTMP, die auch γ -Strahlung emittieren, kann die erwartete Verteilung des Therapeutikums nach der Therapie szintigraphisch kontrolliert werden (Abb. 2, rechts).

Eine Hospitalisation ist für die Schmerztherapie mit β -Strahlern nicht erforderlich. Aus strahlenhygienischen Gründen ist eine tagesstationäre Aufnahme mit Sammeln des Urins während sechs Stunden nach der Injektion jedoch sinnvoll. Der Therapieeffekt setzt nach wenigen Tagen ein und hält zwischen 3 und ca. 15 Monaten an. In 10-20% der Patienten kann eine sogenannte Flare-Reaktion auftreten. Diese paradoxe Reaktion mit verstärktem Schmerz anfänglich nach der Behandlung erfordert gegebenenfalls während 2-4 Tagen eine kurzdauernde Anpassung der medikamentösen Schmerztherapie. Die Behandlung erzielt in 50-88% der Fälle mit ossär metastasiertem

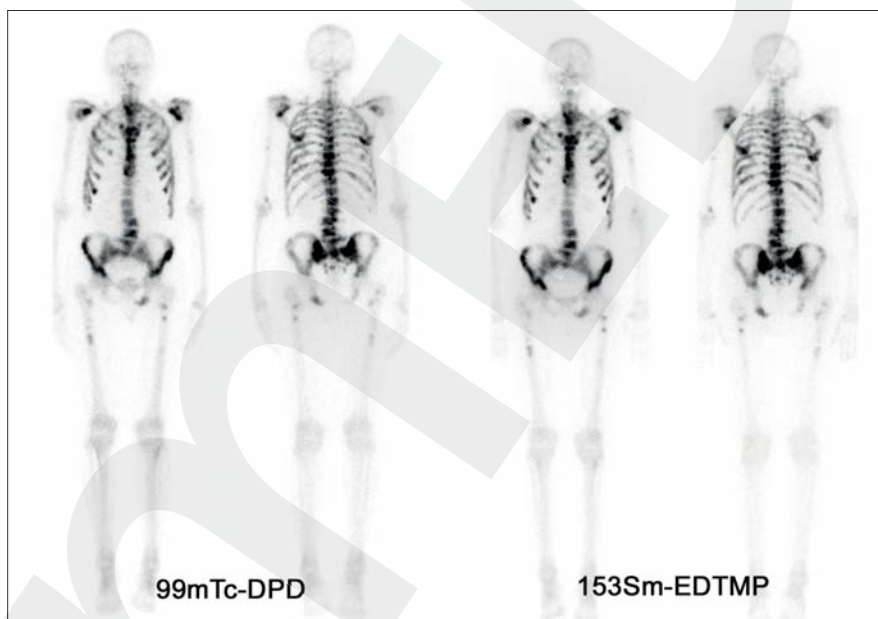


Abb. 2: Ossär metastasiertes Prostatakarzinom: Diagnostische Ganzkörperskelettszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD (links) und Szintigraphie nach Behandlung mit ^{153}Sm -EDTMP (rechts). Das diagnostische und das therapeutische Radiopharmakon weisen typischerweise die gleiche Verteilungscharakteristik auf.

Prostatakarzinom innerhalb von 3 Monaten eine Symptombesserung ossärer Schmerzen [6].

Nach wiederholten Behandlungen werden in bis zu 25% der Patienten temporäre Thrombo- und Leukozytopenien mit einem Nadir nach 4-8 Wochen beobachtet. Eine Grad 4 Hämatotoxizität ist nicht zu erwarten. Kontraindikationen sind eine ausgeprägte Knochenmarksdepression ($< 2'400$ Leukozyten; $< 60'000$ Thrombozyten) sowie wegen der renalen Ausscheidung des nicht an Metastasen bzw. Knochen fixierten Medikaments eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz.

Therapie mit α -Strahlern

α -Strahler sind aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften besonders für die Therapie von Knochenmetastasen geeignet: Im Gegensatz zu den β -Strahlern, bei denen die Strahlung immerhin einige Millimeter von der Knochengrenzfläche ins Knochenmark reicht, ist die Reichweite von α -Strahlern ins Knochenmark auf weniger als 100 Mikrometer begrenzt, so dass das Knochenmark relativ weniger Strahlenexposition erfährt. Umgekehrt verursacht die α -Strahlung auf kleinem Raum eine hohe Bestrahlungsintensität und vorrangig irreparable DNA-Doppelstrangbrüche im Tumorgewebe. ^{223}Ra -Chlorid (Alpharadin[®]) wird analog zu Kalzium im Skelett angereichert. Es zerstrahlt mit einer Halbwertszeit von 11,4 Tagen unter Abgabe von 4 α -Teilchen. Die ausserdem emittierte γ -Strahlung ist so gering, dass einer ambulanten Behandlung nichts im Wege steht.

Die schmerz palliative Wirkung von ^{223}Ra -Chlorid wurde in einer Phase II-Studie untersucht. Hier kam es dosisabhängig bereits nach einmaliger Gabe von 50 bzw. 100 kBq/kg KG ^{223}Ra -Chlorid bei 56% bzw. 71% der Patienten zur Schmerzreduktion, davon bei 44% bzw. 52% zur vollständigen bzw. fast vollständigen Schmerzauflösung [7].

In der ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) Phase III Studie wurde das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) als primärer Endpunkt betrachtet. Eingeschlossen wurden Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne bekannte viszerale Metastasen. Die Behandlung bestand aus 6 ^{223}Ra -Chlorid-Injektionen mit einer Aktivität von je 50 kBq/kg Körpergewicht im Abstand von jeweils 4 Wochen [8]. Die Studie wurde bereits nach einer Zwischenanalyse von 809 Patienten vorzeitig wegen eines signifikanten Behandlungsvorteils in der mit ^{223}Ra -Chlorid behandelten Gruppe abgebrochen. Parker et al. präsentierten anlässlich des ASCO-Meetings 2012 eine aktualisierte Analyse aller 921 eingeschlossenen Patienten und demonstrierten ein signifikant besseres OS in der ^{223}Ra -Chlorid-Gruppe gegenüber der Placebogruppe (median 14,9 vs. 11,3 Monate; $p=0.00007$; hazard ratio 0.695). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE betrug in der Verumgruppe median 15.6 Monate gegenüber 9.8 Monate in der Placebogruppe ($p=0.0037$, hazard ratio 0.658) [9].

Korrespondierend zu einer früheren Phase II Studie, die für ^{223}Ra -Chlorid vs. Placebo nur gering vermehrt Leukozytopenien feststellte (meist Grad I, nur einmal Grad 3 ($n=1/33$)) [4], zeigte die ALSYMPCA Studie nach repetitiver ^{223}Ra -Chlorid -Gabe ebenfalls nur eine geringe Myelotoxizität (Grad 3/4 Neutropenie 1,8% vs. Placebo 0,8%; Thrombozytopenie 4% vs. Placebo 2%) [9]. Bezüglich nicht hämatologischer Nebenwirkungen Grad 3/4 ergab sich kein Unterschied zwischen ^{223}Ra -Chlorid und Placebo. Lediglich

leichtere gastrointestinale Nebenwirkungen wurden in der ^{223}Ra -Chlorid-Gruppe etwas häufiger beobachtet. Spätfolgen wurden nach 12 bis 24 Monaten nicht beobachtet [5].

Prof. Dr. med. Thomas Krause

Direktor und Chefarzt
Universitätsklinik für Nuklearmedizin
Inselspital, Universitätsspital Bern, 3010 Bern
thomas.krause@insel.ch

Dr. med. Bernd Klaeser

Universitätsklinik für Nuklearmedizin
Inselspital, Universitätsspital Bern, 3010 Bern
bernd.klaeser@insel.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Mit ^{223}Ra -Chlorid (Alpharadin[®]) steht in Kürze ein neues, potentes Radioisotop für die Behandlung des kastrationsresistenten, ossär metastasierten Prostatakarzinoms zur Verfügung
- ◆ Die Therapie mit einem osteotropen α -Strahler ermöglicht neben einer effektiven Schmerztherapie erstmals unter weitgehender Schonung des Knochenmarks auch eine effektive Radioisotopen-Therapie der ossären Metastasierung:
 - ^{223}Ra -Chlorid besitzt ein sehr günstiges Sicherheitsprofil mit nur geringer Myelotoxizität
 - Die Behandlung mit ^{223}Ra -Chlorid verlängert signifikant die Zeit bis zum Auftreten von Skelett assoziierten Komplikationen, z.B. pathologischen Frakturen (median + 5.8 Monate vs. Placebo)
 - Die Behandlung mit ^{223}Ra -Chlorid verlängert das Gesamtüberleben von Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom signifikant (median + 3.6 Monate vs. Placebo)

Message à retenir

- ◆ Avec le chlorure de ^{223}Ra (Alpharadin[®]) dans peu de temps, un nouveau radioisotope puissant pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, cancer métastatique osseux sera disponible
- ◆ Le traitement par un émetteur α ostéotrope permet pour la première fois l'ajout à la gestion efficace de la douleur en grande partie la protection de la moelle osseuse et le traitement efficace métastase osseuse par radio-isotopes
 - Le ^{223}Ra -chlorure a un profil de sécurité très favorable avec peu de myélotoxicité
 - Traitement avec du ^{223}Ra -chlorure a significativement prolongé le délai d'apparition des complications squelettiques associées, tels que les fractures pathologiques (médiane +5,8 mois vs placebo)
 - Le traitement avec du ^{223}Ra -chlorure prolonge la survie globale des patients avec cancer de la prostate métastatique osseux, résistant à la castration de façon significative (médiane +3,6 mois vs placebo)

Literatur:

1. Antonarakis ES, Eisenberger MA. Expanding treatment options for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 2055–2058.
2. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000; 31: 578–583.
3. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP et al. Bone cancer pain. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1198: 173–181.
4. Nilsson S, Franzen L, Parker C et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 587–594.
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* 2012.
6. Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 89–104.
7. 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: 678–686.
8. Vengalil S, O'Sullivan J M, Parker CC. Use of radionuclides in metastatic prostate cancer: pain relief and beyond. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6: 310–315.
9. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr LBA4512)