

Radium 223 v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty první klinické zkušenosti Katolická Jana

Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

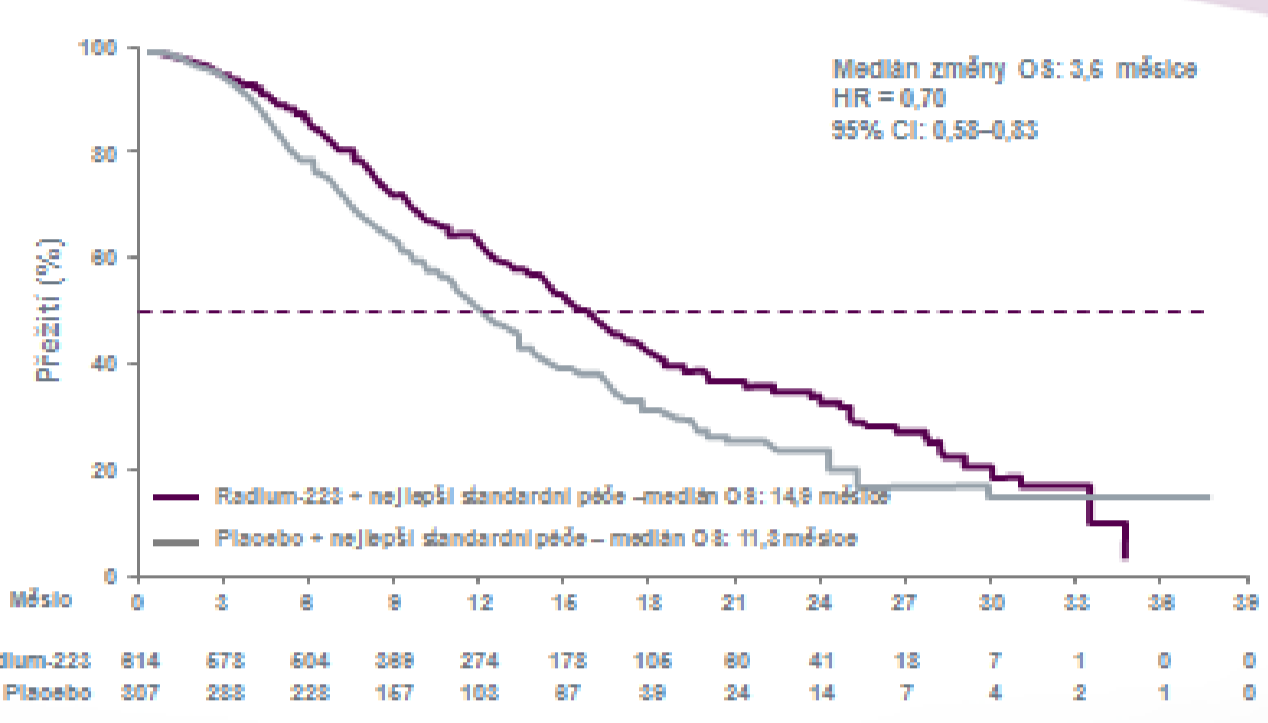
Úvod

Nejčastějším místem metastázování karcinomu prostaty jsou kosti. Aktivity denního života nemocných jsou významně změněné nejen bolestí, ale především SREs (skeletal-related events), které mimo jiné zahrnují patologické zlomeniny nebo míšní kompresi. Pro léčbu metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty jsou k dispozici nová cytostatika, hormonální preparáty a radiofarmakum. Radium -223 je favoritem pro svoji účinnost a bezpečnostní profil pro nemocné s metastatickým kostním postižením bez viscerálních metastáz. Role bisfosfonátů a monoklonální protilátky denosumab spočívá v prevenci nebo oddálení kostních komplikací. Léčebnou možnost u kostních metastáz karcinomu prostaty představují radioisotopy využívající jak alfa tak beta částice. Nejvíce užívanými beta-emitéry jsou ⁸⁹Stroncium a ¹⁵³Samarium. S oběma byly provedeny randomizované studie, které ve fázi III ale neprokázaly prodloužení celkového přežití.

Metoda

Změnu v pohledu na použití radiofarmak v léčbě do kostí metastazujícího karcinomu prostaty přineslo využití radia-223. Nemocní léčení radiem-223 měli signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s nemocnými léčenými placebem (14,9 vs 11,3 měsíce, p<0.0001). Graf č.1. Statisticky signifikantních rozdílů ve prospěch radia - 223 bylo dosaženo také v sekundárních cílech studie. Tabulka č.2

Graf č.1 Studie ALSYMPCA: Celkové přežití



Tabulka 2. Studie ALSYMPCA: Hlavní sekundární cílové ukazatele

Sekundární cílové ukazatele účinnosti	Radium-223 (n = 614)	Placebo (n = 307)	HR poměr rizik (95% CI)	P -hodnota
Medián doby do prvních SSE (měsíce)	15,6	9,8	0,66 (0,52-0,83)	< 0,001
Medián doby do zvýšení celkové hladiny ALP (měsíce)	7,4	3,8	0,17 (0,13-0,22)	< 0,001
Medián doby do zvýšení hladiny PSA (měsíce)	3,6	3,4	0,64 (0,54-0,77)	< 0,001
Odezva celkové ALP (≥ 30% snížení), n/celková n (%)	233/497 (47)	7/211 (3)	—	< 0,001
Normalizace celkové ALP, n/celková n (%)	109/321 (34)	2/140 (1)	—	< 0,001

Jedním z významných cílů studie ALSYMPCA bylo stanovení snášenlivosti a bezpečnostního profilu radia-223. Nejčastější pozorované nežádoucí účinky (>10%) u nemocných léčených radiem-223 byli průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie. Nejzávažnější účinky byly trombocytopenie a neutropenie. Trombocytopenie stupně 3 a 4 byla pozorována u 6,3% nemocných po terapii radiem-223.

Aplikace radia 223 není indikovaná u pacientů s viscerálními metastázami, pouze s metastázami kostními. Jsou tolerovatelné uzlinové metastázy do velikosti 3 cm.

Naše vlastní klinická zkušenost s podáním a léčbou radiem 223 je zatím malá. Představujeme kazuistiku pacienta s kastračně rezistentním karcinomem prostaty léčeného radiem 223 před podáním docetaxelu.

Kazuistika

V době stanovení diagnózy karcinomu prostaty to byl 76 letý muž. V červnu 2009 byla stanovená hladina prostatického antigenu (PSA) 17,2 ng/ml. Punkční biopsie prostaty prokázala acinární adenokarcinom prostaty, Gleason score 4+3. Následně bylo provedeno kompletní vyšetření k vyloučení vzdálených metastáz. Výsledná TNM klasifikace byla stanovená jako cT3 N1 M0.

Pacient je léčen pro přidružená kardiální onemocnění: ischemickou chorobu srdeční, fibrilaci síní s následnou kardioverzí na sinusový rytmus, je po infarktu myokardu zadní stěny a následně aorto-koronárním by-passu. Žije velmi aktivní život seniora.

S ohledem na rozsah onemocnění a přidružených chorob mu bylo navrženo provedení oboustranné orchiektomie, ale pacient odmítl. Probíhala aplikace LHRH analogu leuproreluinu 22,5 mg s.c. v intervalu 3 měsíců s podáním antiandrogenu v prevenci flare fenomenu. Účinnost monoterapie kastrační léčby je zaznamenána poklesem PSA a zmenšením velikosti spádových lymfatických uzlin. V dubnu 2012 dochází k vzestupu PSA a scintigrafie kostí prokazuje metastatické postižení žeber. Do medikace je přidán antiandrogen bicalutamid v dávce 50 mg /den p.o. jako součást maximální androgenní blokády. Je zahájena prevence kostních komplikací podáním bisfosfonátů. V lednu 2014 opět dochází k elevaci PSA, hladina testosteronu je kastrační. Je provedená změna terapie na antagonistu degarelix. Degarelix je v lednu 2014 aplikován podkožně v nasycovací dávce 240 mg a následně jedenkrát měsíčně po dobu 12 měsíců v dávce 80 mg na jednu aplikaci. Je prokázán pokles hladiny PSA a trvá kastrační hladina testosteronu.

V lednu 2015 dochází k navýšení sérové hodnoty PSA na 13,8 na ug/l, hladina testosteronu < 0,09 nmol/l. Kontrolní scintigrafie prokazuje nová ložiska metastatického kostního postižení. CT břicha a malé pánve neprokuje uzlinové metastázy větší než 3 cm, nejsou postiženy viscerální orgány. Na RTG S+P je vpravo bazálně diagnostikován drobný fluidothorax související s kardiálními přidruženými chorobami.

Pacientovi je nyní 82 let, má prokázanou progresi základní onkologické diagnózy, nyní ve fázi kastračně rezistentního onemocnění. Nově se objevil algický syndrom, zatím dobře reagující na nesteroidní antirevmatika. S ohledem na vícečetné metastatické postižení kostí, přítomný algický syndrom, snahou o zachování co nejlepší kvality života s ohledem na věk a interkurence jsme se rozhodli pro aplikaci radia 223. Pacient nemá kontraindikace k jeho podání. Netrpí ulcerózní kolitidou nebo jiným onemocněním střevním, uzlinové postižení je menší než 3 cm, krevní obraz je bez výraznější patologie.

Rozhodnutí multidisciplinárního týmu pro urologické malignity k podání radia 223 bylo jednohlasné. První aplikace proběhla na Klinice nukleární medicíny FN Brno – Bohunice 6.3.2015. Nadále byl pacientovi jedenkrát měsíčně aplikován bisfosfonát. Kastrační léčba přerušena nebyla. Podání radia 223 probíhalo v měsíčních intervalech, provedeno 6 aplikací. Vstupní hodnota PSA při zahájení léčby byla 41,54 ug/l, hladina hemoglobinu 130 g/l, absolutní počet neutrofilů 7,7 10⁹/l. Vývoj sérových hladin PSA, hemoglobinu, neutrofilů, trombocytů během podání radia 223 ukazuje tabulka č.1.

Tabulka č.1. Hladina PSA, hemoglobinu, neutrofilů, trombocytů během podání radia 223

cyklus podání Radia 223	PSA ug/l	Hb g/l	absolutní počet neutrofilů 10 ⁹ /l.	trombocyty 10 ⁹ /l
1.	41,54	130	7,7	192
2.	38,92	125	6,6	152
3.	26,92	120	4,8	155
4.	23,42	114	4,9	144
5.	29,80	120	4,7	143
6.	23,8	110	4,9	177

Léčba celou dobu probíhala bez hematologických a nehematologických komplikací. Nebyla zaznamenána žádná kostní komplikace. Pacient ocenil především rychlost, jednodušnost injekce, a také jednoduchost podání radia 223. Po aplikaci mohl odejít hned domů. Velmi pozitivně na něj působila i vstřícnost personálu Kliniky nukleární medicíny FN Bohunice.

Závěr

Studie fáze III ALSYMCA svým designem ukázala na běžnou klinickou praxi, kde část nemocných, zejména vyšší věkové kategorie, s přidruženými chorobami, není po stanovení stadia kastračně rezistentního karcinomu prostaty léčená chemoterapií. Subanalýza studie zaměřená na skupinu symptomatických nemocných s kastračně rezistentním karcinomem prostaty léčenou docetaxelem a skupinu docetaxelem neléčenou, prokázala významné prodloužení přežití a zlepšení většiny sledovaných sekundárních cílů bez ohledu na předléčenost docetaxelem. Podání radia 223 u metastatického kostního postižení kastračně rezistentního karcinomu prostaty je velmi dobrá varianta léčby pro pacienty s algickým syndromem a kontraindikací podání chemoterapie.