



Prostat Kanserinin Ağrılı Kemik Metastazlarında Radyum-223 ile Radyonüklid Tedavi

Radium-223 for the Treatment of Painful Bone Metastases in Castration-resistant Prostate Cancer

Elif Özdemir

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyum-223 kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan bir alfa radyonüklid terapi olup, güncel klinik endikasyonu, bilinen visceral metastazı olmayan semptomatik kemik metastazlı kastrasyon dirençli prostat kanseridir. Faz 3 ALSYMPCA çalışması ile bilinen visceral metastazı olmayan semptomatik kemik metastazlı kastrasyon dirençli prostat kanseri hastaları Radyum-223 ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Radyum-223 Dichlorid ile plaseboya göre sağkalımda anlamlı fark izlenmiştir (medyan genel sağkalım 14,9 ay vs. 11,3 ay). Radyum-223 ile ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen sürenin de daha uzun olduğu görülmüştür (medyan süre 15,6 ay vs. 9,8 ay). Bu derlemede Radyum-223 tedavisinin güncel kılavuzlardaki konumu değerlendirme, kritik çalışmaların sonuçlarını tartışmak ve devam eden çalışmaları değerlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Radyum-223, kemik metastazı, prostat kanseri

Abstract

Radium-223 dichloride is an alpha radionuclide therapy and approved for the treatment of castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease. In the phase 3 ALSYMPCA trial, patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases and no known visceral metastases were randomly assigned to receive Radium-223 or placebo. Radium-223 Dichloride significantly improved overall survival compared with placebo (median overall survival 14.9 vs. 11.3 months). Radium-223 significantly prolonged the time to the first SRE compared with placebo (median 15.6 vs. 9.8 months). This review aims to evaluate the position of Radium-223 treatment in current guidelines, to discuss the results of key studies and review ongoing studies.

Keywords: Radium-223, bone metastases, prostate cancer

Giriş

İskelet sistemi pek çok tümörün sık metastaz yaptığı alanlardan olup; kemik metastazı tümör hücreleri, kemik hücreleri ve tümör mikro çevresi arasında kompleks etkileşimler sonrası gelişir (1). Primer tümörden ayrılan tümör hücreleri sistemik dolaşıma geçer ve kemik iliği kapillerlerini aşarak kemik iliği boşluğuna ekstrasözöz olur (1,2,3). Kemik metastazları onkolojik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ağrı, patolojik kırıklar,

spinal kord kompresyonu ve sağkalımda azalmaya neden olur. Tedavide analjezikler, sistemik kemoterapi seçenekleri, hormonoterapi, radyoterapi, radyonüklid tedaviler, lokal girişimsel tedaviler veya cerrahi tedavi alternatifleri primer tümör tipi, metastaz bölgesi, metastazların yaygınlığına göre tek veya kombine kullanılmaktadır.

Prostat kanseri erkeklerde ikinci sıklıkta izlenen tümörler olup, tedavi evre ve hastalığın agresifliğine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Elif Özdemir, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: elifozdemir@ybu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9142-8752



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

göre belirlenmektedir. En sık iskelet sistemi metastazları izlenmektedir ve sıklıkla aksiyel iskelet tutulmaktadır. Bu derlemede prostat kanserinin ağırlı kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan radyonüklid tedavilerden biri olan Radyum-223 tedavisi klinik araştırma sonuçları ve devam eden çalışmalar ışığında güncel kılavuzların rehberliği ile değerlendirilecektir.

Radyum-223 ile Radyonüklid Tedavi

Radyonüklid tedavilerin tarihçesi Henri Becquerel ve akademiye karşı verdiği mücadele ve araştırma tutkusunu ile günümüzün kadın akademisyen ve bilim insanlarının ilham kaynağı olan Marie Curie'nin radyoaktiviteyi keşfetmesinden sonra 1900'lerin başında başlamaktadır. 1901 yılında Becquerel'in cebinde taşıdığı radyum tüpüne bağlı olarak ciddi deri enflamasyonu gelişmesi Henri Alexandre Danlos ve Eugene Bloch tarafından radyumun tüberkülozun deri lezyonlarında tedavi amaçlı kullanımının önünü açmıştır. Takiben 1903'te Alexander Graham Bell radyum kaynaklarını tümör içi veya yakınına yerleştirerek radyoaktiviteyi tedavi amaçlı kullanmış, 1913 yılında ise Frederick Proeschler radyumun çeşitli hastalıklarda intravenöz yolla uygulandığı ilk çalışmayı yayınlamıştır (4). Beta emisyonu yapan radyonüklidlerle kemik ağrı palyasyonu için uzun yıllardır kullanılan Fosfor-32 (P-32), Stronsium-89 (Sr-89), Rhenium-186 hidroksietilidendifosfonat (Re-186 HEDP), Samarium-163 etilendiamin tetrametilen-fosfonat (Sm-153 EDTMP) gibi ajanlara ek olarak son yıllarda bir diğer beta ajan olan Lutetium-177 EDTMP'de kullanılmaktadır (5). Alfa emisyonu yapan ajanlardan ise kemik metastazları için kullanılan onaylı tek radyonüklid Radyum-223'tür. Radyum-223 kalsiyuma benzer özellikte, alfa emisyonu yapan bir radyonüklid olup, kemik döngüsünün yüksek olduğu kemik metastazlarında mineral dokuda tutulum gösterir. Kemik metastazında ve çevresindeki yeni kemik dokusunda hidroksiapatit kristalleri ile birleşen radyum, alfa radyasyon ile DNA'da çift sarmal kırıklara neden olarak kemik metastazlarında sitotoksik etkiye neden olur.

Radyum-223 Diklorid (radyum-223, Xofigo®) ilk uygulanan alfa tedavi olup, semptomatik kemik metastazlı prostat kanseri hastalarında kemiğe spesifik hedeflendirilmiş bir tedavi ajanıdır (6,7). Radyum-223 Diklorid Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency - EMA), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration – FDA) ve ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından kastrasyon dirençli prostat kanserinin ağırlı kemik metastazlarının tedavisi için onay almıştır.

Radyum-223 Diklorid Etki Mekanizması

Kemiğin sağlığı ve yapısal bütünlüğü osteoklastlar tarafından sürekli kemik rezorpsiyonu ve osteoblastlar tarafından yapılan sürekli kemik formasyonu ile sağlanır. Metastatik hücreler değişik sinyal yolları ile kemik mikroçevresinin farklı hücresel komponentlerini etkilemektedir. Tümör hücrelerinin osteoblastlar, osteositler, osteoklastlarla birlikte, kemik iliği kök hücreleri ve hematopoetik hücrelerle etkileşimi sonucu kompleks mekanizmalar ile kemik metastazları gelişir (8). Prostat kanserinde prostat kanseri hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki çift yönlü pozitif feedback ile büyüme faktörleri (kemik ilişkili büyüme faktörleri ve osteolitik büyüme faktörleri) ve sitokinler salgılanarak hücreler karşılıklı uyarılır; ayrıca osteoblastlarca sekrete edilen RANKL ile osteoklast aktivitesi uyarılır. Sonuçta disorganize yapıda kemik metastazları oluşur (8). Prostat kanserinin kemik metastazlarının çok büyük kısmı osteoblastik kemik metastazları görünümündedir. Radyum-223 metastatik lezyonları çevreleyen kemik yapıdaki hidroksiapatit kristallerine kalsiyum gibi tutunur. Yarı ömrü 11,4 gün olan Radyum-223 başlıca alfa emisyonu yapar ve alfa partikülünün yüksek lineer enerji transfer (LET) düzeyi ile kısa mesafede (<100 mikrometre) hücrelerde çift sarmal DNA kırığı oluşturarak sitotoksik etki gösterir. Alfa partiküllerinin yüksek enerji transferi ile birlikte kısa doku mesafesine sahip olması beta partikülleri ile karşılaştırıldığında hedef dokuda daha yüksek sitotoksik etki gösterirken kemik iliği toksisitesinin daha az olmasını sağlamaktadır (9,10). Prostat kanserinin kemik metastazlarında tümör hücreleri ile birlikte metastatik lezyon ve çevresindeki osteoblast ve osteoklastlarda da oluşan sitotoksik etki tümör büyümesi ve patolojik kemik yapının oluşumuna neden olan bu hücreler arasındaki pozitif feedback döngüsünün de önüne geçmiş olur. Preklinik çalışmalar ile radyumun tümör hücresi ile birlikte tümör mikroçevresine olan etkisinin tümör hücresi ölümü ile birlikte tümör ilişkili patolojik kemik oluşumunu da önlediği gösterilmiştir (8,9).

Hasta Seçimi ve Tedavi Protokolü

Avrupa Nükleer Tıp Derneği (European Association of Nuclear Medicine - EANM) tarafından 2018 yılında yayınlanmış olan kılavuzda Radyum-223 tedavisi için endikasyon visceral metastazı olmayan, semptomatik kemik metastazlarına sahip metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) hastaları olarak tanımlanmıştır (7). mKDPK serum testesteron seviyesinin kastre düzeyde olmasına rağmen biyokimyasal ya da

radyolojik progresyon gelişmesi durumudur. mKDPK tanısında ön şart tüm sekonder hormonal manipulasyon seçeneklerinin mutlak kastrasyon düzeyinde denenmiş olmasıdır. Testesteronun kastre düzeyi <50 ng/dL ($<1,7$ nmol/L) olarak kabul edilir (11). Biyokimyasal progresyon, prostat spesifik antijen (PSA) değerinin 2 ng/dL'nin üzerinde olmak koşulu ile ardışık ölçülen üç PSA değerinin ikisinde nadir PSA değerinin %50'sinden fazla artış olmasıdır. Radyolojik progresyon ise kemik sintigrafisinde iki ya da daha fazla yeni metastaz olması ya da yumuşak doku metastazlarında Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - RECIST) kriterlerine göre yumuşak doku lezyonu olmasıdır. Radyum-223 tedavisi için hasta seçiminde biyokimyasal olarak ve görüntüleme yöntemleri ile kastrasyon direncinin, kemik sintigrafisinde osteoblastik kemik metastazlarının varlığının belirlenmesi ve viseral metastaz olmadığının tespiti gereklidir. Tedavi etkisinin ortaya çıkış süresi dikkate alınarak hastaların beklenen yaşam süresi değerlendirilmelidir. Beklenen yaşam süresinin 4 haftanın altında olduğu hastalarda yapılması uygun görünmemektedir.

Radyum-223'ün prospektüsünde ve EANM kılavuzunda tedavi için mutlak kontrendikasyon bulunmamaktadır. Kemik iliği rezervinin azalmış olması rölatif kontrendikasyondur (7,12). Daha önce sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi almış kemiklerde yaygın metastatik infiltrasyon olan hastalar myelotoksisite açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavi için rölatif kontrendikasyonlar ise Tablo 1'de yer almaktadır.

Tedavi 4 hafta ara ile 6 enjeksiyondan oluşur ve vücut ağırlığına göre 55 kBq/kg doz uygulanır (7). Her siklus öncesindeki 10 gün içerisinde hastanın tam kan sayımı değerlendirilmelidir. Ayrıca PSA ve serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri takipte kullanılır. ALP düzeylerinde azalma tedavi yanıtını gösterir. Takipte PSA düzeylerinde değişkenlik izlenebilmekte olup, tek başına yanıt veya yanıtı belirlenmez bu nedenle tek belirteç

olarak tedaviye devam veya sonlandırma kararında kullanılmamalıdır (13). Ağrı yanıtı genellikle hızlı ortaya çıkar ama ağrı yanıtının olması veya olmaması da sağkalımı belirleyici değildir (13).

Güncel Kılavuzlara Bakış

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde sağkalıma etkisi olan tedavi seçeneklerine son yıllarda yenileri eklenmiş olup, farklı alternatiflerin olması nedeniyle uygun hastada, uygun zamanda, uygun tedavinin seçimi kritik önem taşımaktadır. Sağkalım etkisi olan bu tedavilerin birlikte kullanımının sinerjistik bir etki yaratması konusunda tamamlanmış ve süregelen pekçok çalışma mevcuttur. Güncel kılavuzlarda Radyum tedavisi bu alternatiflerden biri olarak yer almaktadır. "The National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) kılavuzunda Radyum-223 tedavisinin organ metastazı olmayan kemik metastazlı prostat kanserinde 1. basamakta veya dosetaksel ve/veya yeni nesil hormon tedavisi sonrasında 2 veya 3. basamakta kullanımı önerilmektedir (14). NCCN kılavuzu androjen deprivasyon tedavisi dışında dosetaksel veya diğer tedavilerle kombinasyonunu önermemektedir. Ancak kemik koruyucu denosumab ve zoledronik asit ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology - EAU) metastatik prostat kanserinde abirateron, dosetaksel, enzalutamid, olaparib, sipuleucel-T ve radyum tedavilerini kuvvetli öneri olarak sunmaktadır (15). Tedavi seçeneğinin hastanın performans durumu, semptomları, hastalığın lokalizasyonu ve yaygınlığı, genomik profil, hasta tercihi ve hormon duyarlı dönemde almış olduğu tedaviler dikkate alınarak belirlenmesi önerilmektedir. Dosetaksel sonrası progresse hastalarda da hayat uzatan tedavi seçeneklerinden biri olarak Radyum-223 tedavisi kılavuzca önerilmektedir.

Klinik Çalışmalar

ALYSMPCA Çalışması

ALYSMPCA çalışması (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer); metastatik kastrasyona dirençli viseral organ metastazı olmayan, kemik metastazlı prostat kanseri hastalarında Radyum-223 diklorürün etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği randomize çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmadır (16). Çalışmada 921 hasta 2:1 oranında radyum ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Radyum kolunda hastalara 4 hafta ara ile 6 doz Radyum-223 Diklorid enjeksiyonu yapılmış olup, plasebo kolunda da aynı şekilde

Tablo 1. Radyum-223 tedavisi rölatif kontrendikasyonları

Hasta performansı	Karnofsky skoru <50 veya ECOG performans skoru >2
Kemik iliği rezervinde azalma	
Tedavi başlangıcı	Hemoglobin <10 g/L, Mutlak nötrofil sayısı $<1,5 \times 10^9/L$ Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$
Takip eden tedaviler	Mutlak nötrofil sayısı $<1,0 \times 10^9/L$ Trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$
Fekal inkontinans (hospitalizasyon önerilir)	

plasebo uygulanmış ve her iki kolda da hastalara en iyi standart bakım verilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası genel sağkalımdır. Çalışmanın 809 hastalık ara değerlendirmesinde radyumun plaseboya göre sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir. Dokuz yüz yirmi bir hastalık değerlendirmede de radyum ile ölüm riskinin %30 daha az olduğu, ortalama sağkalımın ise plasebo ile karşılaştırıldığında 3,6 ay daha uzun olduğu konfirme edilmiştir (14,9 ay vs. 11,3 ay, risk oranı, 0,70; %95 güven aralığı 0,58-0,83; $p < 0,001$). Çalışmanın sekonder sonlanım noktaları ise ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen süre ile çeşitli biyokimyasal parametrelerdir. Radyum-223 kolunda ilk iskelet ilişkili olayın daha geç geliştiği izlenmiştir (ortalama 15,6 ay vs. 9,8 ay; risk oranı, 0,66; %95 güven aralığı 0,52-0,83; $p < 0,001$). Alkalen fosfataz düzeyindeki artış da Radyum-223 kolunda daha geç gelişmiş, ancak PSA progresyonunda iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma grubunun yaşam kalitesi objektif skorlarla değerlendirildiğinde (EQ-5D ve FACT- P) Radyum-223 kolunda yaşam kalitesinde artış ve yaşam kalitesinin gerilemesinde yavaşlama olduğu gösterilmiştir (17). Sartor ve ark. (18) ALYSMPCA çalışma grubunun takibinde, çalışma sonrasında kemoterapi alan hastaları değerlendirmişlerdir. Radyum kolunda 142 ve plasebo kolunda 64 hastanın büyük kısmı dosetaksel (yaklaşık %70), geri kalanı mitoksantron kullanmış olup Radyum kolunda kemoterapiye daha geç başlanmış olduğu izlenmiştir. Her iki grupta grade 3-4 hematolojik yan etki görülme oranı %10'dan az olup; Radyum-223 tedavisi sonrasında kemoterapi hastaların daha önce dosetaksel kullanmış olmasından bağımsız olarak iyi tolere edilmiştir. ALYSMPCA çalışması sonuçları ile Radyum-223'ün prostat kanserinin kemik metastazlarında kullanımının FDA (2013), EMA (2018) ve ülkemizde TITCK (2016) tarafından onaylanmasını ve kılavuzlarda yer bulmasını sağlamıştır.

Diğer Çalışmalar ve Kombinasyon Tedavileri

Radyum-223'ün metastatik prostat kanserinin kemik metastazlarında etki mekanizmasının anlaşılması, etkinlik ve güvenliğinin klinik araştırmalarla gösterilmesi ve kılavuzlarca önerilmesini takiben farklı mekanizmalarla etki eden tedavilerle kombinasyonunun tedavi etkinliği üzerindeki etkilerini değerlendiren pek çok kombinasyon çalışması tasarlanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı sonlanmış olup, bir kısmı devam etmektedir (8).

Antiandrojen Tedaviler

Prostat kanseri hormona bağımlı bir tümör olup, testosteron tümör büyümesini stimüle eder. Bu nedenle tedavide temel olan androjen deprivasyonu lüteinizan

hormon salgılayıcı hormon (LHRH) agonistleri, LHRH antagonistleri veya orşiektomi ile yapılmaktadır. Buna rağmen tümör büyümesi adrenal kaynaklı androjenlerle, tümör içi üretimle ve aberan sinyal yolağı ile stimüle olur. Abirateron asetat östrojen ve testosteron sentezinde anahtar enzim olan sitokrom P450c17'yi (CYP17) geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Enzalutamid ise non-steroid bir antiandrojendir ve androjen reseptörüne bağlanarak androjenlerin reseptörlere bağlanmasını önleyerek sinyal inhibisyonuna neden olur. Enzalutamid için AFFIRM ve PREVAIL çalışmaları, abirateron-prednizon için COU-AA-301 ve COU-AA-302 çalışmalarının sonuçları ile bu tedaviler mKDPK tedavisinde kılavuzlara girmiştir (19,20,21,22). Bu tedavilerin Radyum-223 ile farklı etki mekanizmaları ve farklı yan etkilere sahip olması birlikte kullanımı ile sağkalımda uzama, iskelet ilişkili olayları geciktirme ve önleme potansiyeli olduğunu ve güvenli olabileceğini düşündürmektedir.

Bu tedavilerden ilki olan Abirateron asetat ile prednizon veya prednisolon kombinasyonu metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı artırdığı gösterilmiş bir tedavi seçeneğidir. Radyum-223 dikloridin ALYSMPCA çalışması ile gösterilen sağkalım avantajı ve iskelet ilişkili olayların gelişmesini geciktirmesinin ardından yapılan randomize çift-kör plasebo kontrollü faz 3 ERA-223 çalışması ile 19 ülkede 165 merkezde abirateron asetat ile prednizon veya prednisolon tedavisine radyum eklenmesinin katkısı plasebo ile kıyaslanmıştır (23). Toplam 806 hastanın 201'i radyum koluna, 405'i plasebo koluna randomize edilmiş ancak radyum kolunda daha fazla fraktür izlenmesi üzerine kör açılarak çalışma erken sonlandırılmıştır. Radyumun abirateron asetat ile kombinasyonunun iskelet ilişkili olaysız sağkalımı iyileştirmediği ve kırık riskini artırdığı bildirilerek kombinasyon önerilmemiştir. Bu çalışmayı takiben EMA Radyum-223'ün abirateron asetat ve prednizon/prednisolon kombinasyonunda artmış ölüm ve fraktür oranları nedeniyle Radyum-223'ün endikasyonunu en az iki basamak tedavi almış ve diğer tedavileri alamayan hastalarda kullanımıyla kısıtlamıştır (24). Çalışmada kombinasyon kolunda kırık riskinin artışı ajanların farklı etkilerinin birleşmesinden kaynaklanmış olabilir. Prednizonun tek başına da kemik metabolizmasında osteoblastik fonksiyonu inhibe eden ve osteoklastik fonksiyonu artıran etkisi ile kemik metabolizmasına olumsuz etkili olduğu bilinmekte olup, buna abirateronun kemik mikroçevresinde yaptığı potansiyel hormonal değişiklikler ve Radyum-223'ün iyonizan radyasyon etkisinin eklenmesinin kemik kırıklarında artışa neden olduğu düşünülebilir.

Faz 2 EnzaRadiCate çalışması Enzalutamide ve Radyum-223 kombinasyonunun güvenlik ve tolere edilebilirliğini 39 hastada değerlendirmiştir (25). Hastaların %87'si 6 siklusu tamamlamış, geri kalanı en az 2 siklus radyum tedavisi almıştır. Çalışma grubunun %53,8'inde 61 tedavi ilişkili yan etki bildirilmiştir. Üç hastada ise tedavi ilişkili olmayan ciddi advers olaylar izlenmiştir. Hastaların %38,5'inde radyolojik progresyon izlenirken %61,5'inde izlenmemiştir. Bu faz 2 çalışma Enzalutamid ve Radyum-223 kombinasyonunun güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermektedir. Hastalarda yaşam kalitesi ve ağrıya iyileşme izlenirken, beklenmedik toksisite, düşme, fraktür ve ölüm oranlarında artış izlenmemiştir. Radyum-223 ve enzalutamid kombinasyonunu tek başına enzalutamid tedavisi ile karşılaştıran bir diğer faz 2 çalışmada 47 hastada güvenle birlikte medyan 22 ay takip ile tedavi etkinliği de karşılaştırılmıştır (26). Takipte kırık ve diğer advers olaylarda artış izlenmezken PSA progresyonsuz sağkalımın anlamlı uzadığı gösterilmiştir. Randomize çok merkezli faz 3 PEACE III çalışması (NCT02194842-Radyum 223 mCRPC-PEACE III) ile asemptomatik veya hafif semptomatik mKDPK hastalarında tek tedavi enzalutamid ile enzalutamid-Radyum-223 kombinasyonu karşılaştırılmakta olup, sonuçları faz 2 çalışmalar ile gösterilmiş olduğu gibi bu tedavilerin kombinasyonun etkin ve güvenli olup olmadığı yönünde daha güçlü bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır (27).

ALYSMPA çalışması sonrasında Radyum-223'ün erken erişim programı dahilinde 14 ülkede 113 merkezden 696 hastayı değerlendiren tek kollu faz 3b çalışma sonuçları Radyum-223 ile abirateron veya enzalutamid kullanan grubun ortalama sağkalımı sadece radyum kullanan gruptan daha uzun bulunmuştur (ortalama sağkalım 16 ay vs. 13 ay), benzer olarak kemik koruyucu bir ajan olan denosumab ile radyum kombinasyonunun da tek başına radyum kullanımına göre sağkalım avantajı olduğunu göstermektedir (ortalama sağkalım 15 ay vs. 13 ay) (28). Bifosfonatlar (zoledronik asit) ve denosumab prostat kanser hastalarında da kullanılan kemik koruyucu ajanlardır. ERA-223 çalışmasında bu ajanları kullanan hastalarda hem radyum kolunda, hem de plasebo kolunda kullanmayanlara göre daha az kırık olduğu bildirilmiştir (kullanan grupta sırasıyla %15 ve %7, kullanmayan grupta %37 ve %15) (28). ALYSMPA çalışmasında da kemik koruyucu ajan alan grupta iskelet ilişkili olay riskinin daha düşük olduğu izlenmiştir (18). Başlangıçta bifosfonat kullanan hastalarda ilk iskelet ilişkili olayın ortaya çıkışı süresi radyum kolunda medyan 19,6 ay, plasebo kolunda 10,2 ay iken kullanmayan

grupta radyum kolunda 11,8 ay, plasebo kolunda ise 8,4 ay olduğu bildirilmiştir. Bu veriler kemik koruyucu ajanların Radyum ile kombinasyonunun tedavi faydasını artırdığını, kemik sağlığını koruduğunu ve kırık riskini azalttığını göstermektedir (8).

Kemoterapi

Dosetaksel mKDPK'de sağkalımı uzattığı gösterilmiş bir antimikrotubul sitotoksik ajandır. Kemoterapinin radyasyon ilişkili hücre hasarının artması, DNA onarımının azalması, sağkalım yollarının inhibisyonu gibi farklı mekanizmalarla radyasyona duyarlılığı artırarak radyasyon tedavilerinin etkinliğini artırdığı bilinmektedir (8). Kemik hedefli palyatif radyonüklid tedavilerden beta ajanlarla kemoterapi kombinasyonlarını değerlendiren çalışmalar ile kombinasyonun potansiyel avantajları gösterilmiştir (29,30,31). Dosetaksel ve Radyum-223 kombinasyonu için faz 1 doz eskalasyon çalışması ile 20 hastada faz 2 çalışma için dosetaksel ve radyum dozları belirlenmiş ve faz 2a çalışma için 53 hasta Dosetaksel-radyum kombinasyon kolu ve üç haftada bir 75 mg/m² dosetaksel koluna 2:1 randomize edilmiştir. Doz sınırlayıcı etkinin febril nötropeni olduğu çalışmada faz 2a bulguları kombinasyon kolunda hastaların %61'inde %50 PSA yanıtı izlenirken dosetaksel kolunda bu oranın %54 olduğunu; progresyonsuz sağkalımın da kombinasyon kolunda daha iyi olduğunu göstermiştir (12 aya karşılık 9,3 ay) (32). Radyum-223 ve dosetaksel kombinasyonu ile tek başına dosetaksel kullanımının karşılaştırıldığı devam eden randomize faz 3 DORA çalışmasında (NCT03574571) primer sonlanım noktası genel sağkalım olup; bu çalışma kombinasyonun rutin klinikte kullanımı ve kılavuzlarda yer alması konusunda belirleyici olma potansiyeli taşımaktadır (33).

İmmünoterapi

Sipuleucel-T mKDPK'de kullanılan bir immünoterapi ajanıdır. Radyasyon tedavilerinin immün aktivasyona neden olarak immünoterapilerin etkinliğini artırma potansiyeli vardır. Sipuleucel-T ile Radyum-223 kombinasyonunu sadece Sipuleucel-T kullanımı ile karşılaştıran bir faz-2 çalışmada 32 hasta 1:1 randomize edilerek medyan 1,6 yıl takip edilmiştir (34). Çalışmada immünoterapi kolunda immün yanıt daha fazla iken kombinasyon kolunda PSA yanıtı ve progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu kombinasyon için daha geniş serilere ihtiyaç olduğu yazarlarca belirtilmiştir. Bir diğer immünoterapi ajanı olan atezolizumab ile radyum kombinasyonunun etkinlik, güvenlik ve biyomarker yanıtını değerlendiren bir faz1b çalışmada ise kombinasyon ile iki tedavinin tek

uygulanmasına göre daha fazla toksisite izlendiği, ayrıca objektif PSA yanıtına olumlu sinerjistik etki göstermediği bildirilmiştir (35).

PARP İnhibitörleri

PARP inhibitörleri DNA zincir kırığı onarımlarını inhibe eden ilaçlardır. Radyum-223 DNA hasarına neden olarak sitotoksik etki gösterirken bir PARP inhibitörü olan olaparib ile birlikte kullanımının sinerjistik etki göstereceği düşünülebilir. Faz 1 COMRADE çalışmasında Olaparib ve Radyum-223 kombinasyonunun etkinlik ve güvenliğini araştırmak amaçlanmıştır. Sabit doz radyum-223 ile olaparib doz eskalasyon çalışmasında 200 mg/günde iki doz olaparibin kombinasyonda güvenli olduğu belirlenmiş olup, çalışma grubunda en sık halsizlik (%92) ve anemi (%58) izlenmiştir (36). Altıncı ayda radyolojik progresyonsuz sağkalım oranı %58 olarak bildirilmiştir. Gösterilen bu erken klinik fayda faz 2 çalışmada araştırılacaktır.

Radyum-223 ve Lutesyum-PSMA Radyoligand Tedavilerinin Sıralı ve Kombine Kullanımı

Prostat kanserinin altın molekülü olarak adlandırabileceğimiz prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hem görüntüleme hem tedavi için uygun bir hedef olup; PET görüntüleme ve farklı alfa ve beta ajanlarla radyonüklid tedavi için teranostik yaklaşımın hedefi olmanın yanı sıra radioguided cerrahi için de hedef moleküldür. Faz 3 randomize VISION çalışmasının sonuçları Lutesyum-177 PSMA radyoligand tedavisinin (Lu-177 PSMA) mKDPK'de sağkalımı uzattığını göstermiş ve bu sonuçlar ile tedavi kılavuzlarda yerini almıştır (37).

Radyum-223 tedavisi ile Lu-177 PSMA tedavisinin sıralı veya kombine kullanımı da pekçok araştırmacının ve nükleer tıp hekimlerinin ilgisini çeken bir konu olmuştur. Kombinasyon ve sıralı tedaviler için temel çekince iki tedavinin örtüşen kemik iliği toksisitesidir.

Sartor ve ark. (38) REASSURE çalışmasının alt grup analizinde medyan 8 ay ara ile (1-31) sekansiyel Radyum-223 ve Lu-177 PSMA tedavisi alan bir kısmının daha önce dozetaksel tedavisi de aldığı 26 hastalık küçük bir grubun gerçek yaşam verisinde 9/26 hastada grade 3-4 hematolojik yan etki izlemiş ve tedavilerin sıralı kullanımının güvenlik bakımından uygun olduğunu bildirmişlerdir. RALU çalışması da benzer şekilde Radyum-223 sonrası Lu-PSMA tedavisinin güvenliğini ve ek olarak sağkalım sonuçlarını değerlendirmekte olup, içinde bulunduğumuz yıl 43 hastada ara değerlendirme sonuçlarını yayınlamışlardır (39). Hastaların %71'i 5-6 siklus Radyum-223 tedavisi; %59'u en az 4 siklus Lu-177

tedavisi almış olup, iki tedavi arası medyan 9,3 aydır (0,9-41,9 ay). Grade 3-4 anemi %18 hastada, trombositopeni ise %2 hastada izlenmiştir. Medyan sağkalım ilk Lu-177 PSMA tedavisi sonrası 12,6 ay; ilk Radyum-223 siklusu sonrasında ise 31,4 ay olarak bildirilmiştir. Çalışma sonucu sekansiyel tedavinin etkin ve güvenli olduğunu göstermektedir. Kemik dominant hastalıkta erken dönemde Radyum-223 ile başlamak sonrasında Lu-PSMA tedavisi ile devam etmek uygun bir tedavi yaklaşımı olarak görünmektedir. AlphaBet çalışması ise tek merkezli bir faz 1-2 çalışma olup; Radyum-223 ve Lutesyum-177 PSMA tedavilerinin kombinasyonunu 2. kuşak antiandrojen tedavisi sonrası progrese olan hasta grubunda planlanmıştır (40). Bu çalışmada 36 hastada 6 siklus Lu-177 PSMA tedavisi (200 mCi) ve iki ayrı dozda Radyum-223 tedavisi (28 kBq/kg ve 55 kBq/kg) verilerek Radyum-223 için güvenli doz belirlenmesi ve çalışmanın bu doz ile genişletilmesi planlanmıştır. Kasım 2022'de başlayan çalışmanın 24 ay sürmesi öngörülmektedir (41).

Mevcut tedavilerle kombinasyonun klinik katkısının gösterilmesi Radyum-223'ün prostat kanserinde hormon duyarlı dönemde de kullanımı açısından önemlidir. Hormon duyarlı prostat kanserinde Radyum-223 kullanımı ile ilgili erken çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, süregelen randomize çalışmaların sonuçlanması ile prostat kanserinin hormon duyarlı döneminde de oligometastatik hastalarda ve mikrometastazların tedavisinde radyumun da diğer tedaviler ile kombine veya sıralı kullanım potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Bahsedilen çalışmalarda görüldüğü üzere Radyum-223 tedavisi mKDPK hastalarında kemik metastazlarının tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi alternatifi olup; diğer sistemik tedavi seçenekleri ve radyonüklid tedaviler ile kombinasyon potansiyeline sahip bir ajandır. Kemik metastazına ve tümör mikroçevresine olan etkisi ile kemik ağrı palyasyonunun yanı sıra iskelet ilişkili olayları geciktirmesi ve sağkalım katkısı gösterilmiş olan Radyum-223 tedavisi kemik metastazlı prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılabilecek bir radyonüklid tedavi olarak hasta yönetiminde değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. N Engl J Med 2008;359:2814-2823.
2. Waning DL, Guise TA. Molecular mechanisms of bone metastasis and associated muscle weakness. Clin Cancer Res 2014;20:3071-3077.

3. Guise TA, Mohammad KS, Clines G, et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res* 2006;12:6213-6216.
4. Proescher F. The intravenous injection of soluble radium salts in man. *Radium* 1913;1:9-10.
5. Ahmadzadehfar H, Essler M, Rahbar K, Afshar-Oromieh A. Radionuclide Therapy for Bone Metastases: Utility of Scintigraphy and PET Imaging for Treatment Planning. *PET Clin* 2018;13:491-503.
6. Yeong CH, Cheng MH, Ng KH. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014;15:845-863.
7. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:824-845.
8. Morris MJ, Corey E, Guise TA, et al. Radium-223 mechanism of action: implications for use in treatment combinations. *Nat Rev Urol* 2019;16:745-756.
9. Den RB, George D, Pieczonka C, McNamara M. Ra-223 Treatment for Bone Metastases in Castrate-Resistant Prostate Cancer: Practical Management Issues for Patient Selection. *Am J Clin Oncol* 2019;42:399-406.
10. 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;23:4335-4346.
11. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-642.
12. Elboğa U, Selçuk NA. Radionuclide Treatment in Pain Palliation. *Nucl Med Semin* 2020;6:423-435.
13. Oyen WJG, Sundram F, Haug AR, et al. Radium-223 Dichloride (Ra-223) for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Optimizing Clinical Practice in Nuclear Medicine Centers. *Journal of OncoPathology* 2015.
14. Schaeffer E, Srinivas S, An Y. Prostate Cancer, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf Accessed 2022.
15. Prostate cancer guidelines. European Association of Urology.
16. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
17. Nilsson S, Cislö P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-874.
18. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76:905-916.
19. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
20. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
21. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
23. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:408-419.
24. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. Accessed date: 2023 18.07.2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xofigo>.
25. Shore ND, Schellhammer PF, Tutrone RF, Mariados NF, Harrelson SS. Open Label Phase II Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium 223 Dichloride in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18:416-422.
26. Maughan BL, Kessel A, McFarland TR, et al. Radium-223 plus enzalutamide versus enzalutamide in metastatic castration-refractory prostate cancer: final safety and efficacy results. *Oncologist* 2021;26:1006-2129.
27. Gillessen S, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. *J Clin Oncol* 2021;39:5002-5002.
28. 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.
29. Fizazi K, Beuzeboc P, Lombroso J, et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2429-2435.
30. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357:336-341.
31. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Carrasquillo J, et al. Phase I study of samarium-153 leixidronam with docetaxel in castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2436-2442.
32. Morris MJ, Lortot Y, Sweeney CJ, et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1

- dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer* 2019;114:107-116.
33. Accessed date. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574571>.
 34. Marshall CH, Fu W, Wang H, et al. Randomized Phase II Trial of Sipuleucel-T with or without Radium-223 in Men with Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:1623-1630.
 35. Fong L, Morris MJ, Sartor O, et al. A Phase Ib Study of Atezolizumab with Radium-223 Dichloride in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:4746-4756.
 36. Pan E, Xie W, Ajmera A, et al. A Phase I Study of Combination Olaparib and Radium-223 in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) with Bone Metastases (COMRADE). *Mol Cancer Ther* 2023;22:511-518.
 37. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091-1103.
 38. Sartor O, Fougere C, Essler M, et al. 177Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand After 223Ra Treatment in Men with Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Real-World Clinical Experience. *J Nucl Med* 2022;63:410-414.
 39. Rahbar K, Essler M, Pabst KM, et al. Safety and Survival Outcomes of (177)Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Prior (223)Ra treatment: The RALU Study. *J Nucl Med* 2023;64:574-578.
 40. Kostos L, Buteau JP, Yeung T, et al. AlphaBet: Combination of Radium-223 and [(17) (7)Lu]Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol). *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1059122.
 41. Dandapani SV, Wong J, Twardowski P. Review of Radium-223 and Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2020;35:490-496.