

Radioizotóp terápia alfasugárzókkal: a Ra-223 izotóp sikere a prosztatatarák csont metasztázisainak kezelésében

Prof. Dr. Szilvási István,

HM EK Honvédkórház és Semmelweis Egyetem Nukleáris Medicina Tanszék

A malignus tumorok csontmetasztázisai gyakran fájdalmat okoznak. Csillapítására (alfa vagy béta) részecske sugárzó radioizotópok is használhatók. A részecskék a testben elnyelődnek, energiájukat átadják a szöveteknek, így sejtpusztulást okoznak és csökkentik a fájdalmat. Ez a terápia célzott és személyre szabott. A csontmetasztázisok izotóp terápiájának alapja: egyes tumorok sejtjei fokozzák az osteoblast tevékenységet. A képződött csont hydroxi-apatit kristályaihoz az izotóppal jelzett foszfonátok „odatapadnak”, ill. a kalcium analógok abba beépülnek. A béta-sugárzókat régóta használjuk. Jó fájdalomcsillapító hatásúak, javítják az életminőséget, de az élettartamot nem hosszabbítják meg. Csontvelő toxicitásuk korlátozza a beadható izotóp mennyiségét. Az izotópterápiában „forradalmi” áttörést hozott a béta részecskénél több ezerszer nagyobb tömegű alfa részecskéket sugárzó izotópok alkalmazása. Hatótávolságuk több nagyságrenddel kisebb, nagyobb energiájukat sokkal kisebb távolságon belül adják le, ezért sejtpusztító hatásuk nagyságrendekkel nagyobb, ugyanakkor csontvelő károsító mellékhatásuk sokkal kisebb. Közülük az alfa-sugárzó Ra-223 dikloridot használhatjuk multiplex csontmetasztázissal járó, lágyrészmetasztázis nélküli kasztráció rezisztens prosztatatarák kezelésére. Nem csak csökkenti a fájdalmat és késlelteti a kóros csonttörések létrejöttét, de az élettartamot is szignifikánsan meghosszabbítja, és mellékhatásai jóval kisebbek. Ezt egy klinikai tanulmány (ALSYMPCA, *N Engl J Med*, 2013) igazolta. Ennek alapján 2013-ban az FDA és az EMA Xofigo néven törzskönyvezte.

Radioisotopes can be used for therapy of painful bone metastasis of some malignant tumours. Beta or alpha particles are absorbed in the living tissues and the consequence of radiation dose is cell death and bone pain palliation. This therapy is targeted and personalized. Pathophysiological basis of therapy is that tumor cells provoke increased activity of osteoblasts and radiolabelled phosphonates are bound in, or calcium analogues are incorporated into the hydroxyapatite crystals of the newly-formed bone. Beta emitters have been long used for pain palliation and to improve quality of life, but they do not change overall survival of patients and they have serious side-effects due to bone marrow toxicity. Use of alpha emitting isotopes has „revolutionized” radionuclide therapy of bone metastasis. Alpha particles have much stronger tissue destroying effect due to their huge mass and much shorter range of absorption. Bone marrow toxicity is

*much less. The alpha emitter Ra-223-dichloride can be effectively used in patients with castration resistant prostate cancer having symptomatic multiple bone metastases but without soft tissue metastases. It reduces bone pain, occurrence of pathological bone fractures and significantly increases overall survival. This was evidenced by the ALSYMPCA trial (published in *N Engl J Med*, 2013). This new therapeutic radiopharmaceutical (XofigoTM) was registered by the FDA and EMA in 2013.*

BEVEZETÉS

A nukleáris medicina nyílt radioaktív izotópokkal végzett diagnosztikai és terápiás tevékenység. A szervezetbe juttatott radioaktív izotópok olyan formában (legtöbbször iv. injekcióban) kerülnek be a vizsgált vagy kezelni kívánt beteg szervezetébe, hogy belépnek az életfolyamatokba. Attól függően, hogy milyen betegségeket vizsgálunk, vagy kezelünk, a radioizotópokat különböző vegyületekhez kötjük (ezt nevezzük a vegyületek radioizotópos „jelzésének”) és ezeket a jelzett vegyületeket visszük be a beteg szervezetébe. Az izotóp oda jut, ahová a jelzett vegyület viszi. A jelzett vegyületeket radiofarmakonoknak (radiógyógyszereknek) nevezzük. A radiofarmakonok élő szervezeten belüli viselkedését a jelzett vegyület fizikokémiai-biokémiai tulajdonságai határozzák meg. Az, hogy a radiofarmakonokat diagnosztikai vagy terápiás célokra használjuk-e, attól függ, hogy a vegyületet jelző radioizotóp milyen sugárzást bocsát ki. Az elektromágneses sugárzást kibocsátó izotópokat diagnosztikára, a részecske sugárzást kibocsátókat terápiára használjuk. A részecskék elektronok, béta részecskék és alfa részecskék lehetnek.

A RADIOIZOTÓP TERÁPIA HATÁSMECHANIZMUSA

A radioizotóp elemek atommagjából kilépő elektromosan töltött részecskék környezetükben hosszabb-rövidebb utat tesznek meg. Az útjukban lévő atomokat ionizálják, ezzel mozgási energiájukat átadják azoknak. Az energiaátadás során az élő szervezetben szabadgyökök keletkeznek. Ezek a sejtek különböző életfolyamatait károsítják. Ha a részecske a sejtmag DNS láncába ütközik, azt „eltörheti”. A DNS egyik láncának sérülése reparálható, de a kettős DNS lánc törés a sejt halálát okozza. A részecske sugárzás sejtkárosító-pusztító hatása attól függ, hogy mekkora a kezdeti energiája és ezt az energiát milyen gyorsan adja le, más szóval: mekkora a lineáris energia transzfer (LET) értéke.

Ha a részecske nagyon rövid távon nyelődik el, a LET értéke nagy, ha energiáját hosszabb távon adja le, a LET értéke kisebb, mert ugyanazt az összenergiát apróbb részletekben adja át a környezetében lévő atomoknak. A nagy LET érték nagyobb sejtkárosítást okoz. A részecske hatótávolsága elsősorban a tömegétől függ. Minthogy az alfa részecske (ami a hélium atommagjához hasonlóan 2 protonból és 2 neutronból áll) tömege a béta-részecske tömegénél 7.000-szer nagyobb, átlagos hatótávolsága az élő szervezetben jóval rövidebb (100 mikron alatti), mint a béta-részecskéké (néhány milliméter). Ezért az amúgy is nagyobb kezdeti energiájú alfa-sugárzás LET értéke nagyságrendekkel nagyobb, mint a béta-sugárzásé. Emiatt sejtkárosító hatása is sokkal erősebb. Ugyanakkor – minthogy hatótávolsága sokkal kisebb – a környező ép szöveteket jóval kevésbé károsítja, mint a béta-sugárzás. Ezért magyarázható, hogy akkora dózis adható a tumor szövetre, ami sejtpusztulást okoz anélkül, hogy a csontvelőt jelentősen károsítaná [1, 2].

A RA-223 IZOTÓP

Radioizotóp terápiára mindeztáig elsősorban béta-sugárzó radioizotópokat használtak [3, 4, 5]. Ezért jelentett hatalmas áttörést a nukleáris medicinában, hogy az alfa-sugárzó Ra-223-mal – több éves klinikai kutatásokat [6, 7] követően – 2013-ban megjelent az első olyan alfa-sugárzó radiofarmakon, amelynek terápiás sikerét és biztonságosságát nagy létszámú beteganyagban bizonyították [8, 9]. Ez a radiógyógyszer az alfa-sugárzó Ra-223-diklorid, készítmény néven az alfaradin. A Ra-223 terápiás célra való felhasználhatósága a sugárfizika és a radiokémia fejlődésének köszönhető.

A Ra-223 rádium-diklorid intravénás injekció formájában kerül a kezelni kívánt betegbe. A rádium kalcium analóg, úgy viselkedik, mint a kalcium. A kalcium – és a rádium is – a csontszövet folyamatos átépülése során az osteoblastok tevékenysége folytán újonnan keletkező osteoid csontszövet hidroxipatit kristályaiába épül be. Ez a magyarázata annak, hogy a Ra-223-dikloridot a csontmetasztázisok kezelésére alkalmazhatjuk [10]. A csont-metasztázisokban ugyanis a tumor sejtek különböző molekuláris mechanizmusok révén fokozzák a csontszövet átépülését, az osteoblastok tevékenységét. Ezért a csont-metasztázisokban a rádium a normális csonthoz képest sokszoros mennyiségben dúsul, így sugárzása a csontmetasztázisok kezelésére használható. Minthogy a klinikumban az osteoblastok fokozott működésével járó multiplex csontmetasztázisok leggyakrabban a prosztatarák előrehaladott stádiumában fordulnak elő, a Ra-223-dikloridot a csont-metasztázisokkal járó prosztatarák kezelésében alkalmazzák.

A CSONTMETASZTÁZISOK RADIOIZOTÓP TERÁPIÁJA

Az előrehaladott prosztata rák igen gyakran – mintegy 90%-ban – csontmetasztázisokat okoz [11, 12]. A metasztá-

zisok leggyakrabban a csontban keletkeznek, az esetek mintegy 70-75%-ában egyéb, lágyrészbéli metasztázisok nincsenek. A csontmetasztázisok gyakran intenzív fájdalmat okoznak. Míg a metasztázisok nélküli prosztatarák várható 5-éves élettartama 80%, a csontmetasztázissal járó esetekben már csak kb. 20%. Ha a csontmetasztázisok következtében patológias csonttörés, gerincvelő kompresszió jön létre, a várható élettartam drasztikusan csökken. A prosztatarák csontmetasztázisai mindig fokozott osteoblast tevékenységet okoznak. Mindezek alapján érthető, hogy a csontmetasztázisok radioizotópos kezelése béta-sugárzó készítményekkel ebben a betegcsoportban a leggyakoribb. Ezeket a radiofarmakonokat több mint egy évtizede használnak is általánosan használjuk. Ezek Sm-153 vagy Y-90 izotópokkal jelzett foszfonátok, amelyek a csontszövet hidroxipatit kristályaihoz „tapadva”, ugyancsak az osteoblastok tevékenysége folytán dúsulnak a csontmetasztázisokban. A kezelés jelentősen csökkenti a csontmetasztázisok okozta csontfájdalmakat, javítja a betegek életminőségét, de a túlélést nem hosszabbítja meg. Ezért nevezzük a béta-sugárzó izotópokkal végzett terápiás beavatkozást a csontmetasztázisok fájdalomcsökkentő, palliatív kezelésének. A kezelés minden esetben – igaz, átmeneti – csontvelő károsítást okoz, mert a béta-részecské a csontmetasztázisok közeli csontvelőben több milliméter távolságra is eljutnak. Minthogy a hemopoetikus sejtek igen sugárérzékenyek, a béta-sugárzókkal végzett kezelés során rendszeresen – igaz, átmeneti – trombocitopénia, granulocitopénia jelentkezik. Emiatt a betegbe beadható béta-sugárzó izotóp aktívitésmennyisége limitált.

A PROSZTATARÁK CSONT-METASZTÁZISAINAK RA-223 KEZELÉSE

A New England Journal of Medicine 2013. június 18-i számában jelent meg az a közlemény, ami a Ra-223 törzskönyvezését megalapozta [9]. Ez a fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus, nagyszámú (921, 2:1 arányban randomizált) betegen végzett klinikai tanulmány (ALSYMPCA study) igazolta, hogy az alfa-sugárzó Ra-223 a tünetekkel járó multiplex csontmetasztázisos, kasztráció rezisztens prosztata rákos betegekben nem csak a csontfájdalmakat csökkentette jelentősen, hanem a betegek élettartamát is meghosszabbította. A medián túlélés 3.6 hónappal nőtt. Az un. hazard ratio 0.70 volt, azaz a halálozás esélye ebben a betegcsoportban 30%-kal csökkent. Emellett átlagosan 5.8 hónappal később következtek be az un. „tünetes” csontesemények: a csontmetasztázisok okozta szövődmények (fractura, gerincvelő kompresszió), ill. a külső besugárzás vagy az ortopédiai műtétek szükségessége. Meghosszabbodott a betegség progresszióját jelző prosztata specifikus antigén (PSA), ill. az alkalikus foszfatáz (ALP) szérumkoncentrációjának emelkedéséig eltelt idő is. Ugyanakkor a mellékhatások száma csekély volt, jóval kisebb, mint a béta-sugárzó készítmények használata esetén. Minthogy a rádium lényegében a széklettel ürül, elsősorban

gasztrointesztinális mellékhatások (hányás, hasmenés) jelentkeztek, a mieloszuppresszió ritkábban fordult elő. Elsősorban a trombocitaszám, ill. a granulocitaszám csökkenése jelentkezett, de ezek is ritkábban, mint a placebo-kezelt csoportban (!). Kizáró kritérium volt a kimutatható lágyrész metasztázis. A betegek havonta egy iv. injekcióban 50 kBq/testsúlykilogramm aktivitásmennyiséget kaptak hat hónapon keresztül (összesen 6 iv. injekciót). Mind a kezelt, mind a placebo csoport beteget az ún. legjobb standard ellátásban részesültek, minden olyan kezelést megkaptak, amit betegségük indokolt.

A fázis III. tanulmány eredményei alapján a Ra-223 dikloridot ebben az indikációban még a tanulmány befejezte előtt az amerikai gyógyszerhatóság (FDA), majd hamarosan, 2013 őszén az európai gyógyszerhatóság (EMA) is törzskönyvezte, Xofigo néven. A terápia átütő sikerességét az is jelzi, hogy a Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (az amerikai nukleáris medicina társaság) 2013-ban az év képeének azt a diát választotta, amelyen egy prosztatarákos beteg gerincéről FDG-vel készült PET-CT kezelés előtti és után készült képeken jól látható volt, hogy két Ra-223 injekció hatására a csontmetasztázisok száma, illetve azok metabolizmusának (glükóz felvételének) intenzitása látványosan csökkent, jelezve a Ra-223 egyértelmű tumorsejt pusztító hatását.

A RA-223 SIKERES ALKALMAZÁSÁNAK ÁLTALÁNOS JELENTŐSÉGE

A Ra-223 terápia sikere új lehetőséget jelent a csontmetasztázissal járó prosztatarákos betegek gyógykezelésében. Minthogy az utóbbi időben ennek a betegcsoportnak a gyógyításában egyre-másra jelennek meg új, különböző hatásmechanizmusú, hatásos gyógyszerek (a docetaxel mellett a cabazitaxel, az abiraterone, az enzalutemide), a Ra-223 kezelés pontos helyét további klinikai vizsgálatok fogják meghatározni.

A Ra-223 sikere általános jelentőséggel bír a nukleáris medicinában. Igazi áttörést jelent az izotóp terápiában, mert

az első olyan alfa-sugárzó radioizotóp gyógyszer, ami a mindennapi gyógyításban szerepet kapott. A radioizotóp terápia módszerei – a nukleáris medicina alapelvéből fakadóan – ún. célzott terápiás módszerek. A radiofarmakon sajátosságai alapján a részecske-sugárzó izotóp ismert molekuláris folyamatok révén kerül oda, ahová szánták, azaz molekuláris alapú, célzott sugárterápiáról van szó. A legtöbb izotópterápia ún. személyre szabott terápia is. A Ra-223 esetében a terápiás aktivitásmennyiség a beteg testtömegétől függ. Havonta egyszer testsúly-kilogrammonként 50 kBq aktivitásmennyiséget kell adni iv. injekcióban, összesen hat hónapon keresztül.

AZ ÚJ TERÁPIÁS KÉSZÍTMÉNY ÉS A KÓRHÁZI MENEDZSMENT

A Ra-223-diklorid csak megfelelő hatósági engedéllyel rendelkező nukleáris medicina munkahelyen alkalmazható, kizárólag nukleáris medicina szakképesítéssel rendelkező orvos végezheti. Az eljárás ambuláns kezelés. A beteg megfelelő felvilágosítása és írásos beleegyezése alapján – kellő sugárbiztonsági feltételek mellett – iv. injekcióban kapja a Ra-223-dikloridot. Néhány óras megfigyelést követően a beteg elbocsátható, mert a benne lévő alfa-sugárzó izotóp a környezetre, a betegek hozzátartozóira nem jelent veszélyt. A kezelést kizárólag uroonkológus, onkológus szakorvos indikálhatja. Ez feltételezi a nukleáris medicina osztállyal való szoros együttműködést. A kezelés bevezetésének kórházi-logisztikai feladatai is vannak. Minthogy a Ra-223 fizikai felezési ideje 11.4 nap, ezért nem „raktározható” a gyógyszereszekrény polcain, mert 11 nap múlva az egyébként drága készítmény hatásossága a felére csökken. Minthogy a külföldön gyártott készítményt repülőgéppel szállítják hazánkba, a kezelésre váró betegek csoportosítása, meghatározott napra történő behívása ugyancsak jó szervezést, az intézményi gyógyszertár, a nukleáris medicina munkahely és a klinikusok együttműködését igényli.

Remélhetőleg a nukleáris medicina ezen „csúcskészítménye” hamarosan a magyar betegek kezelésére is használható lesz.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Henriksen, G, DR Fisher, JC Reske, ea.: Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice, *J Nucl Med*, 2003, 44:252-259
- [2] Kerr, C: (223)Ra targets skeletal metastases and spares normal tissue, *Lancet Oncol*, 2002, 3:453-453
- [3] Silberstein, EB: Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases, *Semin Radiat Oncol*, 2000, 10:240-249
- [4] Finlay, IG, MD Mason, M Shelley: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review, *Lancet Oncol*, 2005, 6:392-400
- [5] Lewington VJ.: Bone-seeking radionuclides for therapy, *J Nucl Med*, 2005, 46:Suppl 1: 38S-47S
- [6] Nilsson, S, RH Larsen, SD Fossa, ea.: First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases, *Clin Cancer Res*, 2005, 11:4451-4459
- [7] Nilsson, S, L Franzen, C Parker, ea.: Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study, *Lancet Oncol*, 2007, 8:587-594

- [8] Parker, C, S Pascoe, A Chodacki, ea.: A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra-223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer, *Eur Urol*, 2013, 63:189-197
- [9] Parker, C, S Nilsson, D Heinrich, ea: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2013, 369:213-223
- [10] Sartor O, O Bruland: Stromal targeted therapies in prostate and renal cancer: new concepts and knowledge, *Clin Genitourin Cancer*, 2011, 9:1-2
- [11] Lange, PH, RL Vessella: Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone, *Cancer Metastasis Rev*, 1998, 17:331-336
- [12] Roodman, GD: Mechanisms of bone metastasis, *N Engl J Med*, 2004, 350:1655-1664

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Prof. Dr. Szilvási István 1967-ben Budapesten általános orvosi diplomát, 1972-ben belgyógyász, 1980-ban izotópdiaagnosztika (ma nukleáris medicina) szakképesítést szerzett. 1978 óta az azóta sok elnevezést megért Szabolcs utcai klinikán, 2007 óta a hasonlóan sok néven említhető (jelenlegi neve MH EK) Honvédkórházban dol-

gozik osztályvezető főorvosként. Részfoglalkozásban a Semmelweis Egyetem Nukleáris Medicina Tanszékén és elődeinél is dolgozott, itt jelenleg egyetemi tanár. 1985-ben szerzett kandidátusi címet, 2000-ben habilitált. Fontosabb szakmapoliti-kai funkciói: a MONT elnöke, szakfelügyelő főorvos, a MOK alelnöke. Jelenleg az Egészségügyi Szakmai Kollégium alelnöke, a Nukleáris Medicina Tagozat vezetője, a UEMS/EBNM nemzeti delegátusa és az European School of Nuclear Medicine dékánhelyettese.

Évente kétezer nő emlőrákban és ezerkétszáz férfi prosztatatarákban veszíti életét. Ne csak az április 10-i nemzeti rákellenes napon gondoljunk a megelőzésre!

Nyolcezer nő betegszik meg évente emlőrákban, közülük kétezren nem tudják leküzdeni a kórt. A korai felfedezésnek köszönhetően a hölgyek háromnegyede felépül a betegségből, az emlőrák ugyanis a kezdeti stádiumban gyógyítható. Ennek érdekében a WHO, valamint a Nemzetközi Rákellenes Unió azt ajánlja, hogy a 45-65 év közötti asszonyok kétévenként menjenek el mammográfiás szűrésre. A fiatalabb hölgyek esetében a tapintható csomók ultrahanggal és MRI-vel jobban vizsgálhatók. Ha a családban már volt emlőrák, fokozottan kell figyelni az önvizsgálatra.

-Sajnos Magyarországon a behívottaknak csupán mintegy negyven százaléka megy el szűrővizsgálatokra – mondja Horváth Zsolt egyetemi docens, a Debreceni Egyetem Onkológiai Intézetének igazgatója. Szerinte már a középiskolában meg kellene tanítani ez emlő vizsgálatának alapelveit és gyakorlatát nemcsak a lányoknak, a fiúknak is.

A férfiaknál a második leggyakoribb daganatos betegség a prosztatatarák. Mintegy négyezer új daganatot fedeznek fel évente, és ezerkétszáz beteg hal meg. Az onkológus kiemeli: a prosztatatarák gyakorisága az életkorral emelkedik, az előrejelzések szerint ez válik majd a leggyakoribb időskori daganattá. Éppen emiatt 50 év felett javasolt a rendszeres szűrővizsgálat. A prosztatatarák sokáig tünetmentes lehet, a panaszok a nehezen induló, fájdalmas vizeletürítés, éjszakai gyakori vizelési inger, gyenge vizeletsugár formájában jelentkezhetnek. Ennél a betegségnél is igaz, hogy a korai felfedezés és az időben megkezdett kezelés életet menthet.

Forrás: Debreceni Egyetem