

Radium-223 bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom

D.N.J. Wyndaele, MD

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Abstract

Behandeling met [^{223}Ra]RaCl₂ is veilig en effectief bij patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker (mCRPC) met symptomatische botmetastasen. Het huidige onderzoek richt zich op het vinden van predictieve parameters voor respons op de behandeling en op de mogelijkheid de ^{223}Ra -behandeling te combineren met andere (reeds goedgekeurde) vormen van therapie bij mCRPC.

Introductie

Radium-223 ([^{223}Ra]RaCl₂, Xofigo®, Bayer Healthcare) is een alfastraler die zich specifiek richt op (osteoblastische) botmetastasen. [^{223}Ra]RaCl₂ is sinds 2013 in de Europese Unie geregistreerd als behandeling bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker (mCRPC) met symptomatische botmetastasen (1). [^{223}Ra]RaCl₂ is een zogenaamd calcium-mimeticum. Dit betekent dat het door het lichaam op eenzelfde manier wordt gedistribueerd als calcium. Dat betekent onder andere dat [^{223}Ra]RaCl₂ actief wordt getransporteerd naar locaties met een hoge botaanmaak en -afbraak. In het botweefsel heeft [^{223}Ra]RaCl₂ een tweeledig effect. Enerzijds remt [^{223}Ra]RaCl₂ de door de tumor geïnduceerde osteoblastische groei en beschermt het normale botstructuur. Anderzijds induceert

[^{223}Ra]RaCl₂ dubbelstrengs breuken in het DNA van de tumorcellen (2).

Dosisschema's

Het bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van ^{223}Ra -therapie bij mCRPC is geleverd in de ALSYMPCA-studie, een gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3-studie met patiënten met mCRPC en symptomatische skeletmetastasen, maar geen aangetoonde viscerale metastasen (3). Deze studie toonde een significante overlevingswinst bij behandeling met [^{223}Ra]RaCl₂, ongeacht of patiënten eerder docetaxel hadden gehad of niet (4). De incidentie van bijwerkingen in de met [^{223}Ra]RaCl₂ behandelde patiëntengroep was lager dan in de placebogroep (3). Daarnaast was behandeling met [^{223}Ra]RaCl₂ geassocieerd met een verbetering van de kwaliteit van leven in vergelijking met placebo (5).

In 2020 zijn de uitkomsten gepubliceerd van een onderzoek waarin verscheidene dosisschema's van [^{223}Ra]RaCl₂ werden geanalyseerd. Het effect van een behandeling bestaand uit 6 cycli met standaarddosering van 55 kBq/kg werd vergeleken met het effect van 6 cycli met een hogere dosering (88 kBq/kg) en met het effect van 12 cycli met de standaarddosering van 55 kBq/kg. De studie toonde aan dat noch de verhoogde dosering, noch de langere behandeling met de standaarddosering leidt tot een beter resultaat (6).

Immunologische respons

Het immunologisch effect van [^{223}Ra]RaCl₂ is onderzocht in diverse studies. Uit een onderzoek met een in vitro behandeling van humane long-,

borst- en prostaattumoren met sub-lethale doses van [^{223}Ra]RaCl₂ (4 tot 10 Gy) bleek dat antigeen specifieke CD8+ T-lymfocyten een rol spelen bij de cytolyse van tumorcellen na blootstelling aan [^{223}Ra]RaCl₂ (7). Een in vivo studie bij 15 patiënten met een indicatie voor een behandeling met [^{223}Ra]RaCl₂ liet zien dat één injectie [^{223}Ra]RaCl₂ leidt tot een afname van PD-1-positieve CD8+ T-cellen (8). De Nederlandse, multicenter RadiumINSIGHT-studie doet momenteel nader onderzoek naar de immunologische respons bij een behandeling met [^{223}Ra]RaCl₂.

Herbehandeling

Ook naar herbehandeling met [^{223}Ra]RaCl₂ is onderzoek gedaan. De tweejaars-follow-up resultaten van een fase 1-2-studie lieten zien dat behandeling met een tweede serie van zes injecties ^{223}Ra goed werd verdragen met minimale hematologische toxiciteit (9). De studie werd uitgevoerd bij een groep zorgvuldig geselecteerde patiënten die een positieve respons vertoonden op een eerdere behandeling met [^{223}Ra]RaCl₂. De patiënten (met botmetastasen) hadden bij behandelingen met [^{223}Ra]RaCl₂ geen chemotherapie ondergaan. Momenteel loopt in Nederland de RE-RAD (RE-treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer patients with Radium-223 therapy in Daily practise) studie onder leiding van Maarten van der Doelen (Radboudumc) en Dirk Wyndaele (Catharina Ziekenhuis). Deze studie voert een retrospectieve analyse uit bij patiënten die in Nederland voor

een tweede of volgende keer zijn behandeld met ^{223}Ra .

Combinatietherapie

$^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ is dankzij de aangetoonde overlevingswinst, het gunstige veiligheidsprofiel en het positieve effect op de kwaliteit van leven potentieel aantrekkelijk voor toepassing in combinatie met andere levensverlengende behandelopties bij mCRPC-patiënten, hetzij sequentieel, hetzij gelijktijdig. Over het gebruik van $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ en $^{177}\text{Lu}\text{Lu-PSMA}$ in sequentie wordt steeds meer duidelijk. In de retrospectieve RaLu-studie zijn de veiligheid en effectiviteit onderzocht van een behandeling met $^{177}\text{Lu}\text{Lu-PSMA}$ bij mCRPC-patiënten (n=49) die eerder met $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ zijn behandeld. De auteurs concludeerden dat sequentieel gebruik van $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ en $^{177}\text{Lu}\text{Lu-PSMA}$ goed wordt verdragen door patiënten en leidt tot beperkte myelosuppressie (10).

Abirateron

De bekendste studie waarbij $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ gelijktijdig werd gegeven met andere medicatie is de ERA-233-studie. In deze fase 3-studie werden 806 patiënten met mCRPC met botmetastasen gerandomiseerd naar een behandeling met abirateron/prednison of abirateron/prednison/ ^{223}Ra . De blinding van de studie werd voortijdig verbroken toen bleek dat het fractuurrisico in de combinatiegroep hoger was dan in de abiraterongroep (11). Er was op dat moment sprake van een toename van skelet gerelateerde voorvallen (skeletal related events, SRE) en geen verbetering van de totale overleving (OS) in de combinatiegroep. Deze resultaten hebben geleid tot aanpassing van de indicatiestelling voor $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ door de EMA. $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ is sindsdien geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met een LHRH-analoog voor volwassen patiënten met mCRPC, symptomatische

botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, die progressief zijn na tenminste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analoga) of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC-behandeling (1). Latere studies, waaronder PEACE-3 (NCT02194842), hebben uitgewezen dat de verslechterde SRE-vrije overleving niet te wijten is aan de behandeling met $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$. Het toevoegen van botbeschermende medicatie (zoledroninezuur of denosumab) vermindert namelijk het risico op SRE's, zowel in de arm met als in de arm zonder $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ (12).

Andere combinaties

Momenteel lopen er diverse klinische studies bij patiënten met mCRPC naar het effect van de combinatie van $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ met andere medicatie, waaronder docetaxel (DORA-studie, NCT03574571), niraparib (NIRARAD-studie, NCT03076203), olaparib (COMRADE-studie, NCT03317392) en $^{177}\text{Lu}\text{Lu-PSMA-I&T}$ (AlphaBet-studie, NCT05383079). Ook bij patiënten met hormoonongevoelig, gemetastaseerd prostaatkanker (mHSPC) wordt de effectiviteit van combinatietherapieën met ^{223}Ra onderzocht. Hieronder enkele studies die $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ combineren met radiotherapie, zoals de SAXON-PC- (NCT05133440), de RAVENS- (NCT04037358), de RROPE- (NCT03304418), en de City of Hope-studie (NCT03361735). De Nederlandse DUET-I studie behandelt oligometastatische patiënten met een sequentiële combinatie van $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ en $^{177}\text{Lu}\text{Lu-PSMA-I&T}$. In deze fase 1-studie krijgen de patiënten 55 kBq/kg $^{223}\text{Ra}\text{RaCl}_2$ in week 0, 4 en 8 en 7,4 GBq $^{177}\text{Lu}\text{Lu-PSMA-I&T}$ in week 6 en 12. De primaire uitkomstmaat van deze studie is haalbaarheid en veiligheid van de combinatie.

dirk.wyndaele@catharinaziekenhuis.nl ♦

Referenties

1. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_nl.pdf Geraadpleegd 28 maart 2023
2. Suominen MI, Fagerlund KM, Risannen 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;23:4335-46
3. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-23
4. 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;15:1397-406
5. Parker C, Coleman RE, Vogelzang N, et al. Updated survival, quality of life (QOL), and safety data of radium-223 chloride (RA-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases from the phase 3 double blind, randomized, multinational study (ALSYMPCA). Ann Oncol. 2012;23(Suppl 9):ix296
6. Sternberg CN, Saad F, Graff JN, et al. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol. 2020;31:257-65
7. Malamas AS, Gameiro SR, Knudson KM, et al. Sublethal exposure to alpha radiation (^{223}Ra dichloride) enhances various carcinomas' sensitivity to lysis by antigen-specific cytotoxic T lymphocytes

- through calreticulin-mediated immunogenic modulation. *Oncotarget* 2016;7:86937-47
8. Kim JW, Shin MS, Kam Y, et al. Immune analysis of Radium-223 in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Genitour Cancer*. 2017;16:e469-e476
 9. Sartor O, Heinrich D, Mariados N, et al. Re-treatment with radium-223: 2-year follow-up from an international, open-label, phase 1/2 study in patients with castration resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate*. 2019;79:1683-91
 10. Rahbar K, Essler M, Pabst KM, et al. Safety and survival outcomes of Lutetium-177-Prostate-Specific Membrane Antigen therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with prior Radium-223 treatment: The RALU Study. *J Nucl Med*. 2022;27 Oct (jnumed.122.264456)
 11. 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, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:408-19
 12. Gillesen S, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACE-3 trial combining Ra-223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: an updated safety analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 15): abstract 5002

Voor u als
NVNG-lid
vrije toegang
tot alle uitgaven!

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl