

XOFIGO® (radium-223 dichlorid) v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty

Fínek J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Prognóza nemocných s prostatickým karcinomem

Prognóza nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty je velmi variabilní – 10 % nemocných s metastázami nežije déle než šest měsíců, naopak stejný počet mužů – 10 % – přežívá s metastázami déle než 10 let, 50 % nemocných přežívá tři roky od vzniku metastatického onemocnění [1–3].

Vznik rezistence na hormonální léčbu u karcinomu prostaty

Léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty se vyvíjí podle standardního scénáře – hormonální léčba, při vzniku kastračně refrakterního karcinomu prostaty chemoterapie založená na podání docetaxelu, po jeho vyčerpání druholiniová léčba, event. další linie chemoterapie, symptomatická léčba [3].

Nové léky v léčbě pokročilého karcinomu prostaty

Kabazitaxel (Jevtana®) je mikrotubulární inhibitor účinný u buněčných linií rezistentních vůči chemoterapii včetně léčby docetaxelem. Cytotoxický účinek je vyvolán podporou stavby mikrotubulů a jejich stabilizací, což má za následek zablokování buňky v mitóze a následné spuštění mechanismů vedoucích k apoptóze a ke smrti buňky.

Abirateron (Zytiga®) je dalším preparátem v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty. Abirateron-acetát se *in vivo* metabolizuje na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů. Abirateron selektivně inhibuje enzym 17 α -hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17).

Sipuleucel-T (Provenge®) je auto-logní buněčná imunoterapie indikovaná u nemocných s asymptomatickým či minimálním symptomatickým hormonálně refrakterním karcinomem prostaty.

Enzalutamid (Xtandi®) u kastračně refrakterního karcinomu prostaty narušuje signální cestu androgenního receptoru na třech místech.

Český výzkum dendritických buněk

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., přednostka Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, vyvinula vakcínu proti karcinomu prostaty. Jako zdroj nádorových antigenů se používají usmrcené nádorové buňky buněčných linií, které poskytují široké spektrum nádorových antigenů. V dalším výzkumu prof. Bartůňková pokračuje ve společnosti SOTIO s. r. o., která je zadavatelem čtyř randomizovaných multicentrických studií fáze II zaměřených na využití aktivní buněčné imunoterapie v léčbě pacientů s karcinomem prostaty v různých stadiích onemocnění.

Xofigo® (radium-223 dichlorid)

Léčivý přípravek Xofigo® (radium-223 dichlorid) byl na základě výsledků klinických studií 13. listopadu 2013 schválen Evropskou komisí pro léčbu dospělých mužů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty, se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.

Mechanismus účinku

Radium-223 je α zářič s poločasem rozpadu 11,4 dne. Specifická aktivita radia-223 je 1,9 MBq/ng. Přípravek Xofigo®

Tato aktualita byla podpořena firmou Bayer.

This actuality was supported by Bayer.



prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: finek@fnplzen.cz

se podává v intravenózní injekci, a proto má 100% biologickou dostupnost. Po intravenózní injekci je radium-223 rychle eliminováno z krve a ukládá se primárně do kostí a kostních metastáz nebo se vylučuje do střeva. Radium-223 je izotop, který se rozpadá a není metabolizován. Eliminace stolicí je hlavní cestou eliminace z těla. Asi 5 % je vyloučeno v moči a neexistuje žádný důkaz vylučování hepatobiliární cestou [4–6].

Klinické zkušenosti

Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo® byly hodnoceny ve dvojitě zaslepené randomizované studii fáze III ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) u kastračně rezistentního karcinomu prostaty se symptomatickými kostními metastázami. Pacienti s viscerálními metastázami a maligní lymfadenopatií přesahující velikost 3 cm byli vyloučeni.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo celkové přežití. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly dobu do objevení se symptomatických kostních příhod (skeletal related event – SRE) a progresi podle hodnot ALP a PSA.

Ve studii bylo randomizováno celkem 921 pacientů do dvou ramen v poměru 2 : 1 na léčbu přípravkem Xofigo® 50 kBq/kg podávaného intravenózně každé čtyři týdny po dobu šesti cyklů (n = 614) plus nejlepší standardní péče nebo na léčbu odpovídajícím placebem plus nejlepší standardní péče (n = 307).

Radium-223 významně zlepšilo QOL response rate oproti placebu (27 % vs 18 %; $p < 0,05$) a významně lépe zachovalo kvalitu života oproti placebu (FACT-P total score; $p = 0,006$).

Výsledky také ukázaly významné zlepšení ve všech hlavních sekundárních cílových ukazatelích v rameni s přípravkem Xofigo® ve srovnání s ramenem placebo. Analýza přežití u podskupin ukázala přínos v prodloužení doby přežití u léčby přípravkem Xofigo® nezávisle na hodnotě celkové alkalické fosfatázy (ALP), konkomitantním podáváním bisfosfonátů při randomizaci či užití radia-223 před použitím docetaxelu [3].

Výsledky ze studie ALSYPMCA ukazují na pozitivní účinek radia-223 na kostní bolest oddálením doby do léčby zevní

radioterapií (EBRT) a na menší množství pacientů udávajících bolest kostí jako nežádoucí příhodu ve skupině pacientů léčených radiumem-223 [3,7].

Bezpečnost, efektivita a snášenlivost přípravku

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky ($\geq 10\%$) u pacientů léčených přípravkem Xofigo® byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie.

Pro podání přípravku Xofigo® neexistují žádné známé kontraindikace.

Přípravek Xofigo® přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici u pacienta. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy rakoviny vyvolané přípravkem Xofigo®.

Přípravek Xofigo® (radium-223 dichlorid) je terapeutický radionuklid, α zářič, určený pro léčbu dospělých mužů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz [6,7].

Celkové přežití u pacientů léčených přípravkem Xofigo® bylo statisticky vý-

znamně delší ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (14,9 vs 11,3 měsíce; HR = 0,695; 95% CI 0,581–0,832; $p < 0,0001$). **Příznivý bezpečnostní profil radia-223 a nepřekrývající se mechanismus účinku s ostatními novými léky určenými pro léčbu metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty umožňují podávání preparátů sekvenčně či v kombinaci s těmito novými přípravky [3].**

Literatura

1. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res 2005; 11(12): 4451–4459.
2. Morris P et al. Presented at: ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2010: abstr. 211.
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(3): 213–223.
4. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? Clin Cancer Res 2006; 12(20 Pt 2): 6250–6257.
5. Lewington V et al. Presented at: ASCO GU 2010: abstr. 216.
6. Morris P et al. Presented at: ASCO 2012: abstr. ID #TPS4694.
7. Parker C et al. Presented at: ESMO 2012: poster 898PD.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Děkujeme všem za spolupráci v letošním roce a přežeme našim čtenářům krásné a pohodové vánoční svátky a do příštího roku jen to nejlepší.

PF 2014



ambit media®