

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:**

**«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: «Θεραπεία με  $^{223}\text{Radium Dichloride}$  σε ασθενείς  
με ενουχο-άντοχο (castrate-resistant) καρκίνο προστάτη,  
με επώδυνες οστικές μεταστάσεις και με απουσία  
σπλαχνικών μεταστάσεων»**

**ΧΑΤΖΗΦΩΤΙΑΛΗΣ ΔΑΝΙΗΛ**

**ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΙΟΥΝΙΟΣ 2016**

**ΣΤΟΥΣ ΔΑΣΚΑΛΟΥΣ ΜΟΥ**

**ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ**

**ΣΤΗ ΣΥΖΥΓΟ ΜΟΥ**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΙΔΙΑΙΤΕΡΩΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΜΒΟΛΗ

ΚΑΙ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ,

ΤΟΝ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗ ΚΑΘΗΓΗΤΗ Ε.Κ.Π.Α.

Κ. ΛΑΖΑΡΗ

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

- |     |  |    |
|-----|--|----|
| 1.1 | Εισαγωγή   | 11 |
| 1.2 | Ραδιοβιολογία α-σωματιδιακής ακτινοβολίας                | 17 |
| 1.3 | Φυσικά Χαρακτηριστικά Ραδιοφαρμάκου –<br>Φαρμακοκινητική | 24 |
| 1.4 | Δοσιμετρία-Όρια Δόσεων                                   | 28 |

#### 2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

- |     |   |    |
|-----|---|----|
| 2.1 | Ιστοπαθολογική προσέγγιση του καρκίνου του προστάτη -Εφαρμογή της διαβαθμίσεως κατά Gleason   | 32 |
| 2.2 | Μοριακή παθογένεση του καρκίνου του προστάτη Αδένα  | 35 |
| 2.3 | Θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη αδένα- Ο ρόλος της εξωτερικής ακτινοθεραπείας, της ορμονοθεραπείας και της <u>εξωτερικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο του προστάτη</u> | 40 |

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**

- |     |  |    |
|-----|--|----|
| 3.1 | Το κλινικό πρόβλημα και οι προοπτικές της<br>θεραπείας ασθενών με καρκίνο του προστάτη | 44 |
| 3.2 | Ενδείξεις και χρήση του Ρ/φ  | 47 |
| 3.3 | Ασθενείς, κριτήρια επιλεξιμότητας και<br>κριτήρια αποκλεισμού                          | 49 |
| 3.4 | Το ραδιοφάρμακο  | 51 |
| 3.5 | Παρενέργειες του Ρ/φ   | 53 |

### **4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>**

- |     |   |    |
|-----|---|----|
| 4.1 | Εμπειρία από την πρώτη πρακτική εφαρμογή<br>στην Ελλάδα | 54 |
| 4.2 | Διαδικασίες Αποστολής-Μέτρησης<br>Ραδιοπροστασία        | 59 |

### **5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ** 65

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

## GREEK VERSION

Στη συμβατική χημειοθεραπεία τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα φονεύονται και η αποτελεσματικότητα της στηρίζεται εν πολλοίς σε αυτή τη διακριτή διαφορά μεταξύ υγιούς και καρκινικού κυττάρου.

Οι Ραδιοφαρμακευτικές Θεραπείες (RPT) στοχεύουν τα καρκινικά κύτταρα εκμεταλλευόμενες φαρμακευτικές ουσίες ,που εκλεκτικά συνδέονται σε όγκους και μέσω σειράς αυτοχθόνων-εσωτερικών μηχανισμών. Οι πολλά υποσχόμενες RPTs χρησιμοποιούν α-ακτινοβολία, διότι δεν επηρεάζεται από μηχανισμούς αντίστασης στη χημειοθεραπεία, λόγω των πολλών οδών μοριακής σηματοδότησης(ΟΜΣ) και της κατάστασης οξυγόνωσης. Η α-ακτινοβολία είναι μικρού εύρους και υψηλής εναπόθεσης ενέργειας (Linear Energy Transfer-LET) και προξενεί μη επισκευάσιμες θραύσεις και στους δύο κλώνους του καρκινικού DNA. Τα α-σωματίδια διατρέχουν απόσταση 2-10 διαμέτρων κυττάρων (περίπου 40-100 μm) ,δηλαδή έχουν πολύ μικρή πορεία μέσα στα καρκινικές εστίες. Αυτό βέβαια είναι και πλεονέκτημα, όσον αφορά τα υγιή κύτταρα, αφού δεν ακτινοβολούνται ασκόπως, με κυριότερα τα κύτταρα του μυελού των οστών.

Βασικός εκπρόσωπος της είναι το εκπέμπον α-ακτινοβολία Ραδιοφάρμακο(P/φ)  $^{223}\text{Ra-Dichloride}$  (εμπορική ονομασία XOFIGO), για την αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο προστάτη, με ανθεκτικές στη θεραπεία οστικές μεταστάσεις, αλλά χωρίς σπλαχνικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Η εφαρμογή του  $^{223}\text{RaCl}_2$  προϋποθέτει την ανυπαρξία διηθημένων πνευλικών και παραορτικών λεμφαδένων ,πνευμονικών και ηπατικών μεταστάσεων, αλλά και απουσία διήθησης του μυελού των οστών.

Το  $^{223}\text{Ra}$  κατεξοχήν προσλαμβάνεται από την επιφάνεια των οστών και λόγω της μικρής ημίσειας ζωής του δεν ενσωματώνεται στο δοκιδώδες τμήμα των οστών. Γενικώς μιμείται τη βιοκινητική συμπεριφορά του ασβεστίου, του στροντίου και του βαρίου.

Το ραδιοφάρμακο έχει χρόνο ημιζωής 11,4 ημέρες και προσλαμβάνεται με φυσικό τρόπο από τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη των νεοδημιουργηθέντων οστικών εστιών, προσελκύοντας το P/φ κοντά στα κύτταρα-στόχους.

Οι κύριοι παράγοντες που λαμβάνονται υπ'όψιν για την επιλογή της οιαδήποτε θεραπείας είναι η ιστοπαθολογική βαθμονόμηση του όγκου κατά Gleason, το κλινικό στάδιο της νόσου, η τιμή του PSA και η ηλικία.

Η θεραπεία για τη μεταστατική νόσο περιλαμβάνει την ορμονοθεραπεία (Hormone Therapy-HT), με σκοπό τη χημική ορχεκτομή με αγωνιστές LHRH και αντιανδρογόνα, με ακτινοθεραπεία και με χημειοθεραπεία.

Το καίριο ερώτημα βέβαια παραμένει ο χρόνος εφαρμογής του XOFIGO και η σωστή τοποθέτηση του στον αλγόριθμο της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ευνουχο-άντοχου αδενοκαρκινώματος του προστάτη αδένος (CRPC-castrate resistant prostate cancer).

Ο υποψήφιος προς χορήγηση ασθενής θα πρέπει να πληροί αιματολογικά κριτήρια, όπως ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) να είναι  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , ο αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 100 \times 10^9 / L$  και η αιμοσφαιρίνη  $\geq 10.0 \text{ g} / \text{dl}$ , για να ξεκινήσει τη θεραπεία. Στη συνέχεια πριν τις επόμενες χορηγήσεις, το ANC θα πρέπει να είναι  $\geq 1.0 \times 10^9 / L$  και ο αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 50 \times 10^9 / L$ .

Επίσης το  $^{223}\text{Ra}$  δεν δείχνει εκλεκτική καθήλωση σε μη σκελετικό όργανο ή μαλακό ιστό, εκτός από το έντερο που είναι παροδικό και σημαντικό μέρος της αποβολής του. Η κάθαρση του από τους μύες, τους πνεύμονες και το Γ.Ε.Σ. και άλλους μαλακούς ιστούς είναι ταχεία (7-12 ώρες).

Από το ήπαρ, τους νεφρούς και το σπλήνα οι χρόνοι ημίσειας αποβολής είναι 58, 75 και 92 ώρες. Μόνο 2-3% αποβάλλεται μέσω των νεφρών στο αποχετευτικό σύστημα και μόνο 1% μέσω του ήπατος διαμέσου του χοληφόρου αποχετευτικού δικτύου και γι' αυτό βέβαια δεν επηρεάζει ούτε επηρεάζεται από την ηπατική λειτουργία.

Η κύρια οδός αποβολής είναι το παχύ έντερο και το 76% της χορηγηθείσας ποσότητας αποβάλλεται από το σώμα στις πρώτες 7 ημέρες.

Έτσι πλέον γίνεται η μετάβαση από την εποχή της απλής αναλγητικής-παρηγορικής Ραδιοφαρμακευτικής Θεραπείας στην κλινικά αποτελεσματική και

μέσω των καινούργιων εργαλείων της μοριακής βιολογίας έγινε εφικτή όχι μόνο η απόδειξη της χρησιμότητας της, αλλά και η ποσοτικοποίηση αυτής.

## **SUMMARY**

### **ENGLISH VERSION**

In conventional chemotherapy the most rapidly proliferating cells are mainly killed and its effectiveness is relied on this distinctive difference between the healthy and the cancerous cells.

The Radiopharmaceutical Therapies (RPT) targets the cancerous cells utilizing pharmaceutical substances, which are selectively bounded to the tumors through a broad array of physiologic mechanisms indigenous to the cancer cells or their microenvironment. These promising RPTs are utilizing  $\alpha$ -particle emitters, because they are not influenced by chemo-resistant mechanisms, including pathway-signaling redundancy and oxygenation status. The  $\alpha$ -particle emitters have small radius and high energy deposition (Linear Energy Transfer-LET) και cause non-repairable breaks to both DNA strands of the cancerous cells (double-strand break-DSB).The  $\alpha$ -particles are covering a distance of 2-10 cell diameter ( 40-100  $\mu\text{m}$ ), so they have very short route inside the cancerous foci. Definitely this is an advantage, concerning the healthy cells, since they are not radiated, mainly the bone-marrow cells.

The basic representative of the  $\alpha$ -particle emitters is the radiopharmaceutical of  $^{223}\text{Ra}$ -Dichloride (with commercial name XOFIGO), for the treatment of patients with Castrate- Resistant Prostate Cancer (CRPC),with osseous metastases, but without visceral metastases. The implementation of  $^{223}\text{RaCl}_2$  presuppose the absence of infiltration of the pelvic and para-aortic lymph nodes ,of pulmonary and hepatic metastases, but also the absence of bone marrow infiltration.



$^{223}\text{Ra}$ -Dichloride is mainly absorbed from the surface of the bones and because of his small half- life is not incorporated to the trabecular bone. Generally mimics the biokinetic behavior of Ca, Sr and Ba.

The radiopharmaceutical has half-life of 11,4 days and is absorbed with natural way from the hydroxyapatite crystals of the newly formed osseous foci, attracting the radiopharmaceutical near the target cells.

Generally, the main factors that are taken in consideration for the choice of the suitable therapy are the histopathologic grading by Gleason, the clinical stage of the disease ,the value of PSA and the age.

The right therapy for the metastatic disease includes the hormone therapy (HT), which targets to the chemical orchectomy with LHRH και antiandrogens, with additional External Beam Radiation Therapy (EBRT) and chemotherapy.

The key question that remains to be answered is the exact time that XOFIGO has to be injected and the right order in the algorithm of therapeutic management of CRPC (castrate resistant prostate cancer).

The patient who is going to be treated must satisfy the strict hematologic criteria, such as the absolute number of neutrofilic blood cells (ANC) to be  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ , the number of platelets  $\geq 100 \times 10^9 / \text{L}$  and the hemoglobuline  $\geq 10.0 \text{ g / dl}$ , in order to start the therapy. After the first injection and before the next treatments, ANC must be  $\geq 1.0 \times 10^9 / \text{L}$  and the number of platelets  $\geq 50 \times 10^9 / \text{L}$ .

Additionally  $^{223}\text{Ra}$  doesn't show selective concentration to non skeletal organs or soft tissues, except the small and large bowel, which are the main routes of its excretion . The clearance from the muscles, the lungs, the gastrointestinal tract and other soft tissues is rapid (7-12 hours).

From the liver, the kidneys and the spleen the half-times of excretion are 58, 75 και 92 hours. Only 2-3% of the injected dose is excreted through the kidneys and only 1% through the liver to the bile draining system and that's why it doesn't influence or be influenced by the hepatic function.

The main excretion route is the large bowel and the 76% of the injected dose is excreted within the first 7 days.

So it becomes obvious that we are passing from the era of palliative Radiopharmaceutical Therapies (RPT) to the era of clinically effective RPTs and

through the new discoveries of Molecular Biology, it became feasible not only the proof of their usefulness ,but also the quantification of this usefulness.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

### 1.1 Εισαγωγή

Ενώ ήταν γνωστή η θεραπευτική ιδιότητα της α-ακτινοβολίας εδώ και πολλά έτη, η πρόσφατη έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), του εκπέμποντος α-ακτινοβολία ραδιοφαρμάκου <sup>223</sup>Ra-Dichloride (εμπορική ονομασία ΧΟFIGO), για την αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο προστάτη και με ανθεκτικές στη θεραπεία οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να θεωρείται σημείο-ορόσημο για τον κλάδο της Θεραπευτικής Πυρηνικής Ιατρικής.<sup>1</sup>

Η α-ακτινοβολία είναι μικρού εύρους και υψηλής εναπόθεσης ενέργειας (Linear Energy Transfer-LET), με αποτέλεσμα την απόδοση υψηλής δόσης ιοντίζοντας ακτινοβολίας στο ιστό-στόχο, σε σχέση με τον υγιή ιστό.<sup>2</sup>

Τα σύγχρονα χημειοθεραπευτικά και οι σύγχρονοι βιολογικοί παράγοντες (αναστολείς μοριακών οδών σηματοδότησης-ΜΟΣ) παρόλη την αρχική αισιοδοξία, αποτυγχάνουν στην αποτελεσματικότητά τους, ιδίως σε ασθενείς μη υποψήφιους για χειρουργείο και ακτινοθεραπεία.<sup>3</sup>

Αυτό οφείλεται στην ετερογένεια των «μεταλλάξεων-οδηγών» (driver mutations) και στην ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να παρακάμπτουν την οδό που αναστέλλεται και να ανακαλύπτουν εναλλακτικές-παρακαμπτήριες οδούς , με τελικό αποτέλεσμα την ανθεκτικότητα-αντίσταση στη θεραπεία.<sup>4</sup>

Η Ραδιοφαρμακευτική Θεραπεία (RadioPharmaceutical Therapy-RPT) είναι μια κυτταροτοξική αγωγή, που χρησιμοποιεί φαρμακευτικούς ή άλλους βιολογικούς παράγοντες (π.χ. αντισώματα) ,οι οποίοι εκλεκτικά συνδέονται με καρκινικά κύτταρα-στόχους μιμούμενοι φυσιολογικές μεταβολικές διεργασίες , χωρίς ωστόσο να τις επηρεάζουν.

Οι Ραδιοφαρμακευτικές Θεραπείες (RPT) με φορείς α-ακτινοβολίας είναι ανεπηρέαστες από τους μηχανισμούς αντίστασης (πληθώρα ΟΜΣ, κατάσταση οξυγόνωσης) και προξενούν μη επισκευάσιμες θραύσεις και στους δύο κλώνους του καρκινικού DNA.<sup>5</sup>

Κατ' αυτόν τον τρόπο στοχοποιούνται καρκινικοί ιστοί ανεξαρτήτως των ΟΜΣ, που αυτοί διαθέτουν και είναι ικανοί να κινητοποιήσουν.

Επίσης οι καρκινικοί ιστοί εκδηλώνουν ανθεκτικότητα σε φωτονιακή ραδιοθεραπεία, λόγω του σχηματισμού ριζών οξυγόνου εντός αυτών, ενώ αυτό δεν συμβαίνει στη σωματιδιακή α-ακτινοβολία,

διότι καθόλου δεν εξαρτάται η επίδραση της από τη δημιουργία τέτοιων ριζών.<sup>6</sup>

Επίσης η RPT είναι αρκούντως ισχυρή και δραστική (εν αντιθέσει με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία ) για την εξολόθρευση των καρκινικών προγονικών κυττάρων (cancer stem cells) και μάλιστα με λίαν αποδεκτή τοξικότητα.

Η πρόσφατη αλματώδης πρόοδος στους ακριβείς μοριακούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA, μετά τη θραύση του, στη μια ή και στις δύο έλικες, έριξε φως στη ραδιοβιολογική βάση της θεραπείας με α-σωματίδια.

Συγκεκριμένα η ύπαρξη γονιδίων που αναστέλλουν την επιδιόρθωση ή η απουσία άλλων υποβοηθητικών γονιδίων, καθιστούν συγκεκριμένους όγκους υποψήφιους για θεραπεία.

Η πρώτη κλινική δοκιμή με εκπομπό α-ακτινοβολίας ήταν με το <sup>213</sup>Bi συνδεδεμένο με το αντιλευχαιμικό αντίσωμα HuM195 το 1997 και μόλις τέσσερα χρόνια αργότερα δοκιμάστηκε για θεραπευτική χρήση.<sup>7,8</sup>

Το 2013 το FDA ενέκρινε το <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> για θεραπεία ασθενών με καρκίνο προστάτη, με ευνοχο-αντοχές οστικές μεταστάσεις, αφού αποδείχθηκε στατιστικώς αυξημένη βελτίωση στη συνολική επιβίωση(OS). Συγκεκριμένα στη μελέτη ALSYMPCA (Alpharandin in Symptomatic Prostate Cancer), που ήταν μια φάσης III

τυχαίοποιημένη μελέτη, double-blind, placebo-controlled, σε ασθενείς με ευνοχο-άντοχο καρκίνο προστάτη με δύο ή περισσότερες μεταστάσεις στο σπινθηρογράφημα οστών.<sup>9</sup>

Συμπεριλήφθησαν 921 ασθενείς που έλαβαν 50 kBq (kiloBeckerel) /kg <sup>223</sup>Ra.

Η μέση επιβίωση στο σκέλος της θεραπείας με <sup>223</sup>Ra ήταν 14.9 μήνες, ενώ στο σκέλος της θεραπείας με placebo ήταν 11.3 μήνες (Πίνακας 1 και Εικόνα 1 -Αποτελέσματα επιβίωσης από μελέτη ALSYMCA-Καμπίλες επιβίωσης).<sup>10</sup>

Παρατηρήθηκε επίσης μείωση κατά 30% του κινδύνου του θανάτου στο σκέλος της θεραπείας με <sup>223</sup>Ra. Επιπρόσθετα λιγότεροι ασθενείς (47%) εκδήλωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με αυτούς που πήραν placebo(60%) και επίσης σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής (Πίνακας 2. -Δευτερευόντων σημείων αποτελεσματικότητας μελέτης ALSYMCA).<sup>10</sup>

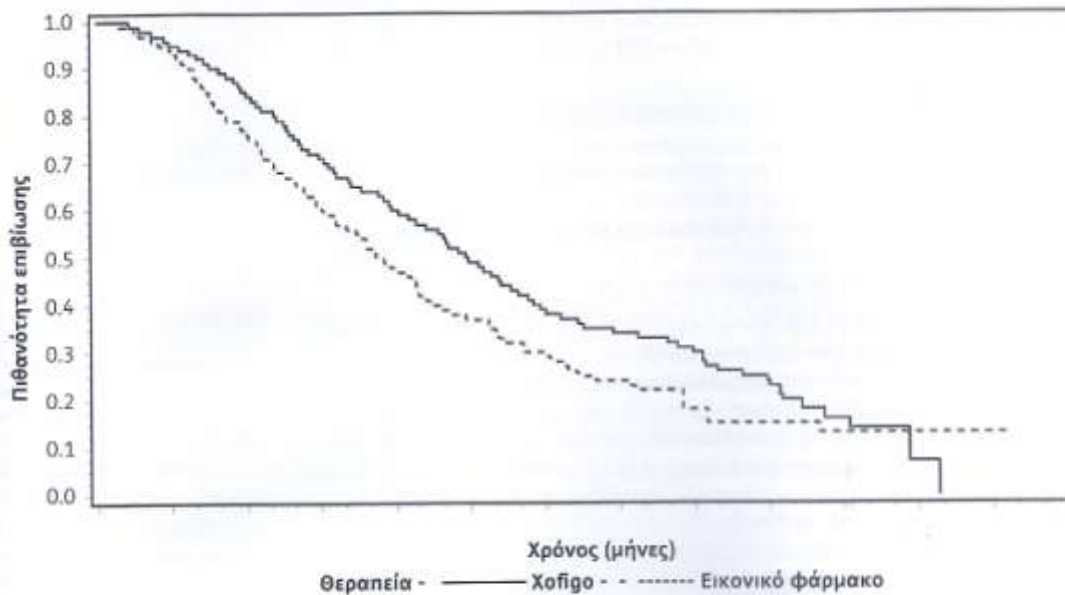
**Πίνακας 2: Αποτελέσματα επιβίωσης από τη μελέτη ALSYMPCA φάσης III**

	Χοfigo	Εικονικό φάρμακο
<b>Ενδιάμεση ανάλυση</b>	N = 541	N = 268
Αριθμός (%) θανάτων	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Αναλογία κινδύνου <sup>a</sup> (95% CI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
Τιμή p* (σμφίπλευρη)	0,00185	
<b>Επικαιροποιημένη ανάλυση</b>	N = 614	N = 307
Αριθμός (%) θανάτων	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Αναλογία κινδύνου <sup>a</sup> (95% CI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης  
<sup>a</sup> Η μελέτη ALSYMPCA φάσης 3 διακόπηκε για αποτελεσματικότητα μετά την ενδιάμεση ανάλυση. Καθώς η επικαιροποιημένη ανάλυση παρέχεται μόνο για περιγραφικούς σκοπούς, δεν παρέχεται τιμή p.  
<sup>b</sup> Αναλογία κινδύνου (Χοfigo έναντι εικονικού φαρμάκου) < 1 υπέρ του Χοfigo.

Πίνακας 1.Αποτελέσματα επιβίωσης από φάση III μελέτης ALSYMCA

Εικόνα 2: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier (επικαιροποιημένη ανάλυση)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο														
Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Εικονικό φάρμακο	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης και η επικαιροποιημένη ανάλυση έδειξαν επίσης μια σημαντική βελτίωση σε όλα τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία στο σκέλος του Xofigo σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 3). Τα δεδομένα του χρόνου έως την εκδήλωση συμβάματος σχετικά με την πρόοδο της ALP υποστηρίχθηκαν από στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα όσον αφορά την κανονικοποίηση της ALP και τις αποκρίσεις της ALP κατά τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα.

Εικόνα 1. Καμπύλες συνολικής επιβίωσης μελέτης ALSYMPCA

**Πίνακας 3: Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη ALSYMPCA φάσης III (επικαιροποιημένη ανάλυση)**

	Επίπτωση		Ανάλυση χρόνου έως την εκδήλωση συμβάματος (95% CI)		Αναλογία κινδύνου < 1 υπέρ του Xofigo	Τιμή p (περιγραφική ανάλυση)
	[αρ. (%) ασθενών] Xofigo N = 541	Εικονικό φάρμακο N = 268	[διάμεσος αρ. μηνών] Xofigo N = 541	Εικονικό φάρμακο N = 268		
<b>Σύνθετο τελικό σημείο SSE*</b>	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2 – 19,6)	8,4 (7,2 – NE) <sup>β</sup>	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
<b>Συμπτωματικό σκελετικό σύμβαμα (SSE)</b>						
<b>Συνιστώσες SSE</b>						
Ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης για ανακούφιση του πόνου	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9 – NE)	10,8 (7,9 – NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
Συμπίεση του νωτιαίου μυελού	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
Χειρουργική παρέμβαση	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
Οστικά κατάγματα	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
<b>Εξέλιξη ολικής ALP<sup>γ</sup></b>	79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
<b>Πρόοδος PSA<sup>δ</sup></b>	288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	< 0,00015

ALP = αλκαλική φωσφατάση, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη εκτιμητέο, PSA = ειδικό προστατικό αντιγόνο, SSE = συμπτωματικό σκελετικό σύμβαμα

\* Ορίζεται ως εμφάνιση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα: ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης για την ανακούφιση του πόνου, ή παθολογικό κάταγμα, ή συμπίεση του μυελού των οστών, ή σχετιζόμενη με όγκο ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση.

<sup>β</sup> μη εκτιμητέο λόγω ανεπαρκών συμβαμάτων μετά τη διάμεσο

<sup>γ</sup> Ορίζεται ως  $\geq 25\%$  αύξηση σε σύγκριση με την έναρξη/ναδίρ.

<sup>δ</sup> Ορίζεται ως  $\geq 25\%$  αύξηση και αύξηση στην απόλυτη τιμή  $\geq 2$  ng/mL σε σύγκριση με την έναρξη/ναδίρ.

*Ανάλυση επιβίωσης υποομάδων*

Η ανάλυση επιβίωσης υποομάδων έδειξε συνεχή όφελος επιβίωσης για τη θεραπεία με το Xofigo, ανεξαρτήτως της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της χρήσης διφωσφονικών κατά την έναρξη και την προηγούμενη χρήση ντοσεταξέλης.

## Πίνακας 2. Δευτερεύοντα τελικά σημεία μελέτης ALSYMCA

Σκοπός της μεταπτυχιακής αυτής διατριβής είναι να καταδειχθεί η χρησιμότητα των ΡαδιοΦαρμακευτικών Θεραπειών σε ογκολογικούς ασθενείς και ειδικότερα του <sup>223</sup>Ra-Dichloride (XOFIGO) σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και με ανθεκτικές στη θεραπεία οστικές μεταστάσεις, καθώς και η παρουσίαση των πρώτων τέτοιων εφαρμογών στην Ελληνική Επικράτεια.



## 1.2 Ραδιοβιολογία α-σωματιδιακής ακτινοβολίας

Η ενεργειακή εναπόθεση κατά μήκος της διαδρομής ή αλλιώς η γραμμική εναπόθεση ενέργειας (Linear Energy Transfer-LET) ενός α-σωματιδίου μπορεί να είναι 2 έως 3 τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη από τη LET των β-σωματιδίων, που εκπέμπουν τα γνωστά ραδιονουκλίδια, Ιώδιο-131 και Ύτριο-90<sup>1</sup>(π.χ. ZEVALIN για Non-Hodgkin's disease-Εικόνα 2).

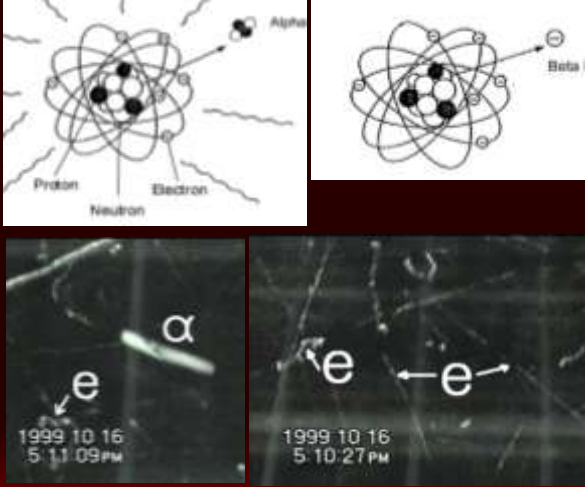
# Alpha Radiobiology

**alphas**

- He nucleus (4 amu)
- 80 keV/μm
- 2 to 3 tracks kill cell
- Irreparable DNA damage
- potent single cell, cluster kill

**betas (electrons)**

- elem particle ( $10^{-4}$  amu)
- 0.2 keV/μm
- $10^3$  to  $10^4$  tracks to kill cell
- DNA damage is repaired
- cross-fire required

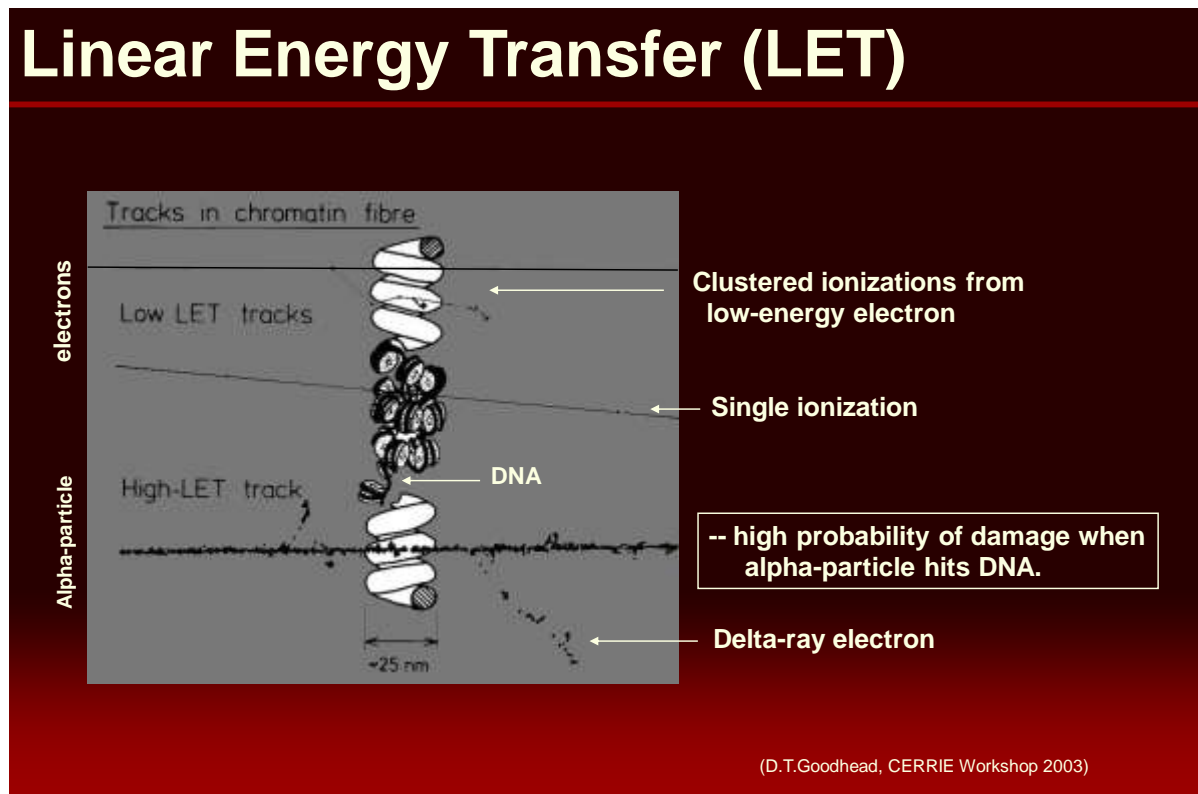


The complex block contains four images. Top left: A diagram of an alpha particle (He nucleus) being emitted from an atom, with labels for Proton, Neutron, and Electron. Top right: A diagram of a beta particle (electron) being emitted from an atom, with a label for Beta. Bottom left: A micrograph showing a single, thick, bright track labeled with the Greek letter alpha (α) and a smaller track labeled with 'e'. Bottom right: A micrograph showing multiple, thin, branching tracks labeled with 'e'. Both micrographs include a timestamp: '1999 10 16 5:11:09 PM' and '1999 10 16 5:10:27 PM' respectively.

Εικόνα 2. Ραδιοβιολογία α και β ακτινοβολίας

Το Σχετικό Βιολογικό Αποτέλεσμα (Relative Biologic Effectiveness-RBE) της α-ακτινοβολίας είναι σαφώς μεγαλύτερο, λόγω της υψηλής LET που έχει αυτή η ακτινοβολία, σε σχέση με το RBE της β-ακτινοβολίας, που είναι ακτινοβολία χαμηλής LET.<sup>11</sup>

Έτσι με χαμηλή δόση επιτυγχάνεται η διπλή θραύση του DNA (DSB-Double Strike Break), γεγονός που επιτυγχάνεται μόνο σε υψηλές δόσεις της β-ακτινοβολίας, με αντίτιμο βέβαια δυσμενείς παρενέργειες όταν χρησιμοποιούμε υψηλές δόσεις (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Επίδραση της α-ακτινοβολίας στο DNA

Οι υψηλής LET ακτινοβολίες προκαλούν DSB που δεν επισκευάζονται στο 20% των θραύσεων του DNA, συγκριτικά με το 2% DSB των χαμηλής LET ακτινοβολιών. Αυτά τα ποσοστά είναι επίσης δόσοανεξάρτητα.<sup>12</sup>

Η ανοσοϊστοχημεία της φωσφορυλιωμένης ιστονικής πρωτεΐνης γ-H2AX χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης για την ποσοτικοποίηση της επιδιόρθωσης των DNA DSB.<sup>13</sup>

Η φωσφορυλίωση στο καρβοξυλικό άκρο της γ-H2AX είναι η πρωϊμότερη κυτταρική αντίδραση στο DNA DSB(εντός λεπτών από τη βλάβη).

Ενώ οι βλάβες ποσοτικά είναι ίδιες με α-σωματιδιακή ακτινοβολία της τάξης των 120 keV/μm και με γ-ακτινοβολία, το ποσοστό της γ-H2AX που παραμένει στην πρώτη είναι τουλάχιστο διπλάσιο.<sup>14</sup>

Τα αυτά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε επισημασμένο αντίσωμα anti-HER2 Trastuzumab με τον α-σωματιδιακό εκπομπό <sup>213</sup>Bi(Βισμούθιο-213).<sup>15</sup>

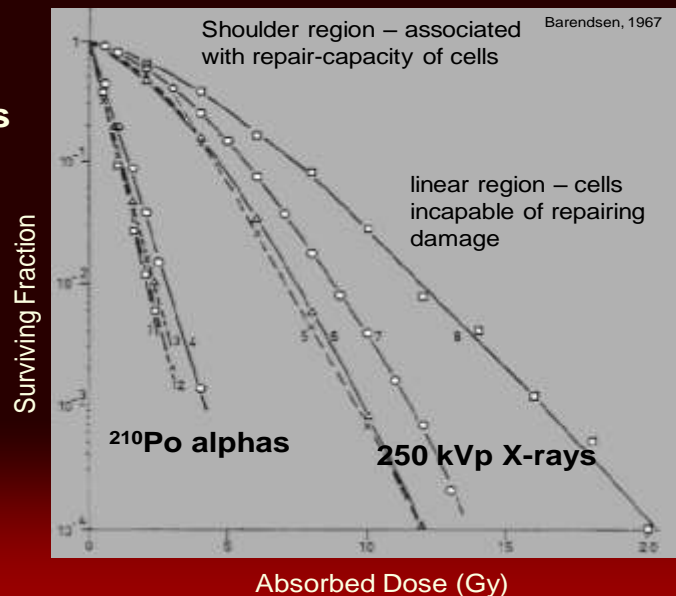
Σε αυτήν βέβαια την περίπτωση (αλλά και πολλές άλλες υπό διερεύνηση) και οι φορείς-αντισώματα αναστέλλουν τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης και επαυξάνουν την αποτελεσματικότητα της RPT.<sup>16,17</sup>

Έτσι η δέσμη της α-ακτινοβολίας, δεν αφήνει περιθώρια επισκευής του DNA, έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα σε χαμηλές απορροφούμενες δόσεις (low absorbed doses) και τέλος δεν επηρεάζεται από ραδιοπροστατευτικούς μηχανισμούς (radioprotectors) στο μικροπεριβάλλον του όγκου.

Το σημαντικότερο πάντως γεγονός είναι ότι υπάρχει μονοεκθετική σχέση στην καμπύλη επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων μετά ομοιόμορφη ακτινοβολήση του όγκου (monoexponential surviving fraction curve-Εικόνα 4).<sup>1</sup>

# Alpha Radiobiology

- **double stranded DNA breaks**
- **no repair of lethal events**
- **no resistance**
- **no oxygen effect**
- **no dose-rate effect**



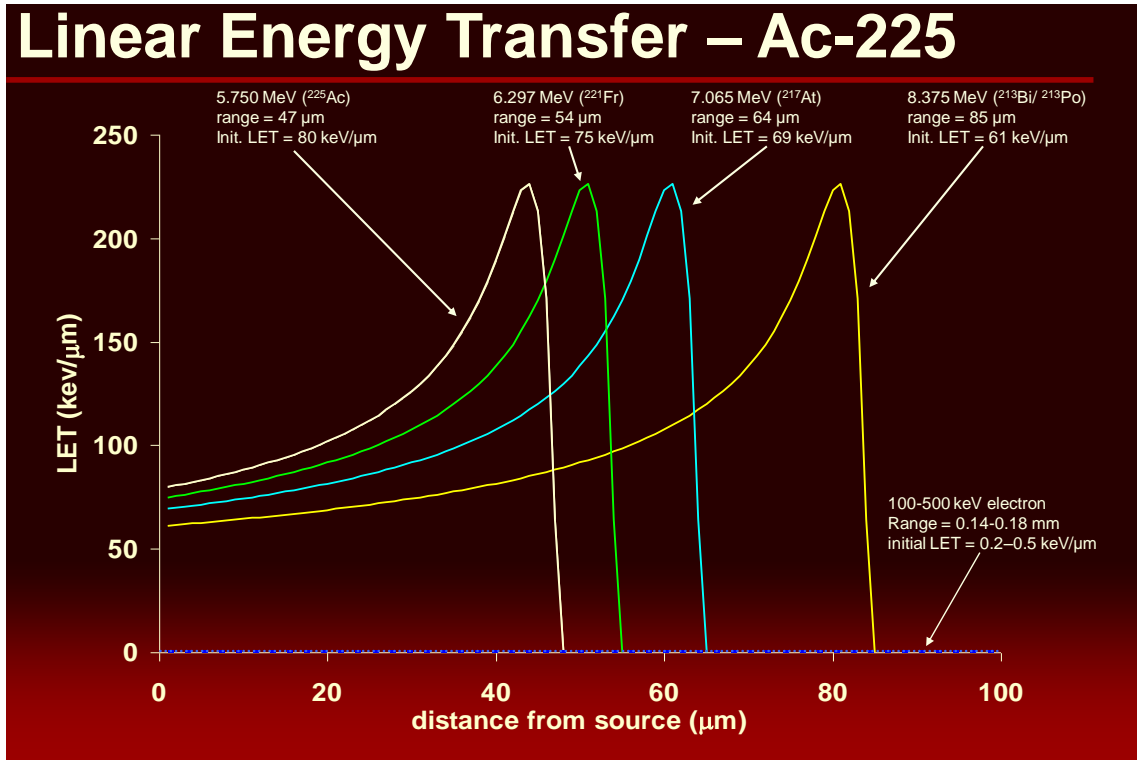
Εικόνα 4. Καμπύλη επιβίωσης καρκινικών κυττάρων μετά από έκθεση σε α-ακτινοβολία

Η εναπόθεση ενέργειας της α-σωματιδίου μπορεί να είναι 2 έως 3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτήν του Ιωδίου-131, Υτρίου - 90 ή άλλων β-εκπομπών.

Έχει σημασία επίσης και η γεωμετρία του καρκινικού κυττάρου και του πυρήνα του και η κατανομή της εναπόθεσης ενέργειας εντός του πυρήνα αυτού.<sup>18</sup>

Κατά μέσο όρο όμως χρειάζονται 1-20 διελεύσεις α-σωματιδίων από ένα καρκινικό κύτταρο για να το φονεύσουν.

Το ραδιοβιολογικό αποτέλεσμα των α-σωματιδίων προκαθορίζεται από την ποσότητα της χορηγηθείσης δόσης, από τη φαρμακοκινητική και το χρόνο ημίσειας ζωής του P/φ, ενώ της β-ακτινοβολίας και της ακτίνας βαρέων ιόντων από την εναπόθεση της ενέργειας στο τέλος της πορείας, γνωστό και ως κορυφές Bragg (Εικόνα 5).<sup>19</sup>



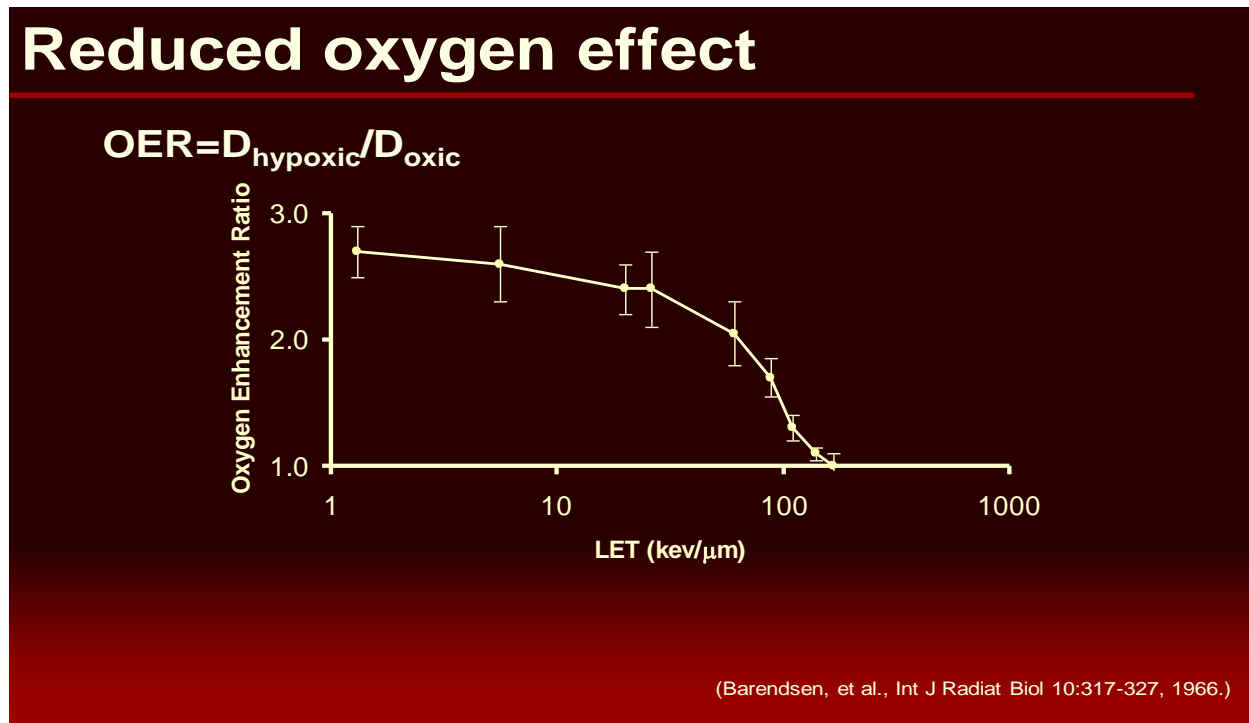
Εικόνα 5. Κορυφές Bragg διαφόρων α-σωματιδίων

Είναι επίσης γνωστό ότι η ραδιοευαισθησία στα κύτταρα των θηλαστικών σε χαμηλής LET ακτινοβολία εξαρτάται από τη φάση του κυτταρικού κύκλου. Κύτταρα σε μίτωση και σε G2 είναι περισσότερο ευαίσθητα, ενώ στη φάση S γίνονται πιο ανθεκτικά.

Σε υψηλής LET ακτινοβολία παρατηρείται πολύ μεγάλη καθυστέρηση στη G2, ενώ με την αύξηση της LET δεν υπάρχει καμία εξάρτηση από τη φάση του κυτταρικού κύκλου και καθίσταται παντελώς ανεξάρτητη.<sup>20</sup>

Ακόμη είναι αποδεδειγμένη η σχέση μεταξύ του βιολογικού αποτελέσματος της ιονίζουσας ακτινοβολίας και της κατάστασης οξυγόνωσης (oxygen enhancement ratio-OER), με το λόγο της

απαιτηθείσας δόσης σε υποξία, σε σχέση με την αεροβική κατάσταση να είναι 2.5-3.5(για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα) (Εικόνα 6).<sup>21</sup>



Εικόνα 6. Σχέση υποξίας /ακτινοβολίας διαφόρων επιπέδων LET

Αυτό βέβαια εξηγείται εύκολα από το γεγονός ότι η υψηλής LET ακτινοβολία δεν απαιτεί τη δημιουργία ελευθέρων ριζών για την αλληλεπίδραση με το DNA ,αφού δημιουργεί DSB και άμεση (όχι έμμεση βλάβη) αυτού.<sup>22</sup>

Άλλωστε η χαμηλή μερική πίεση του O<sub>2</sub> (<10 mm Hg) είναι γνωστός κακός προγνωστικός παράγοντας για DFS (Disease Free Survival) για την κλασσική Ραδιοθεραπεία.<sup>23</sup>

Η ρύθμιση προς τα επάνω (up-regulation) των ΟΜΣ, που περιλαμβάνουν την αγγειογένεση, την κυτταρική επιβίωση και το μεταβολισμό της γλυκόζης, μέσω του HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) περαιτέρω ευωδώνει την αντίσταση και την ανάπτυξη περισσότερο επιθετικού φαινοτύπου.<sup>24</sup>

### **1.3 Φυσικά Χαρακτηριστικά Ραδιοφαρμάκου – Φαρμακοκινητική**

Το Xofigo είναι υδατικό διάλυμα που περιέχει διχλωρίδιο του ραδίου (<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>). Το ραδιοφάρμακο είναι στείρο, έτοιμο προς χρήση και δεν απαιτείται αραίωση ή ανάμειξη με άλλα διαλύματα. Έρχεται σε συσκευασμένο δέμα τύπου A ( σύμφωνα με το Παράρτημα των Κανονισμών Ακτινοπροστασίας του 2001)<sup>25</sup> και περιέχει ένα φιαλίδιο μιας χρήσης, τη θωράκιση του και τις οδηγίες του (συμπεριλαμβανομένου του πίνακα διάσπασης του <sup>223</sup>Ra). Το φιαλίδιο περιέχει 6 ml (6,6MBq) διαυγούς, άχρωμου ισοτονικού διαλύματος, όπου το κάθε ml περιλαμβάνει 1100 kBq (29,7 μCi) διχλωριδίου του Ραδίου (<sup>223</sup>Ra), σύμφωνα με την αναθεώρηση του National Institute of Standards and Technology (NIST) του 2015, και το οποίο αντιστοιχεί σε χημική ποσότητα 0,58 ng <sup>223</sup>Ra κατά την ημερομηνία βαθμονόμησης-αναφοράς. Η δόση του ασθενή είναι 55

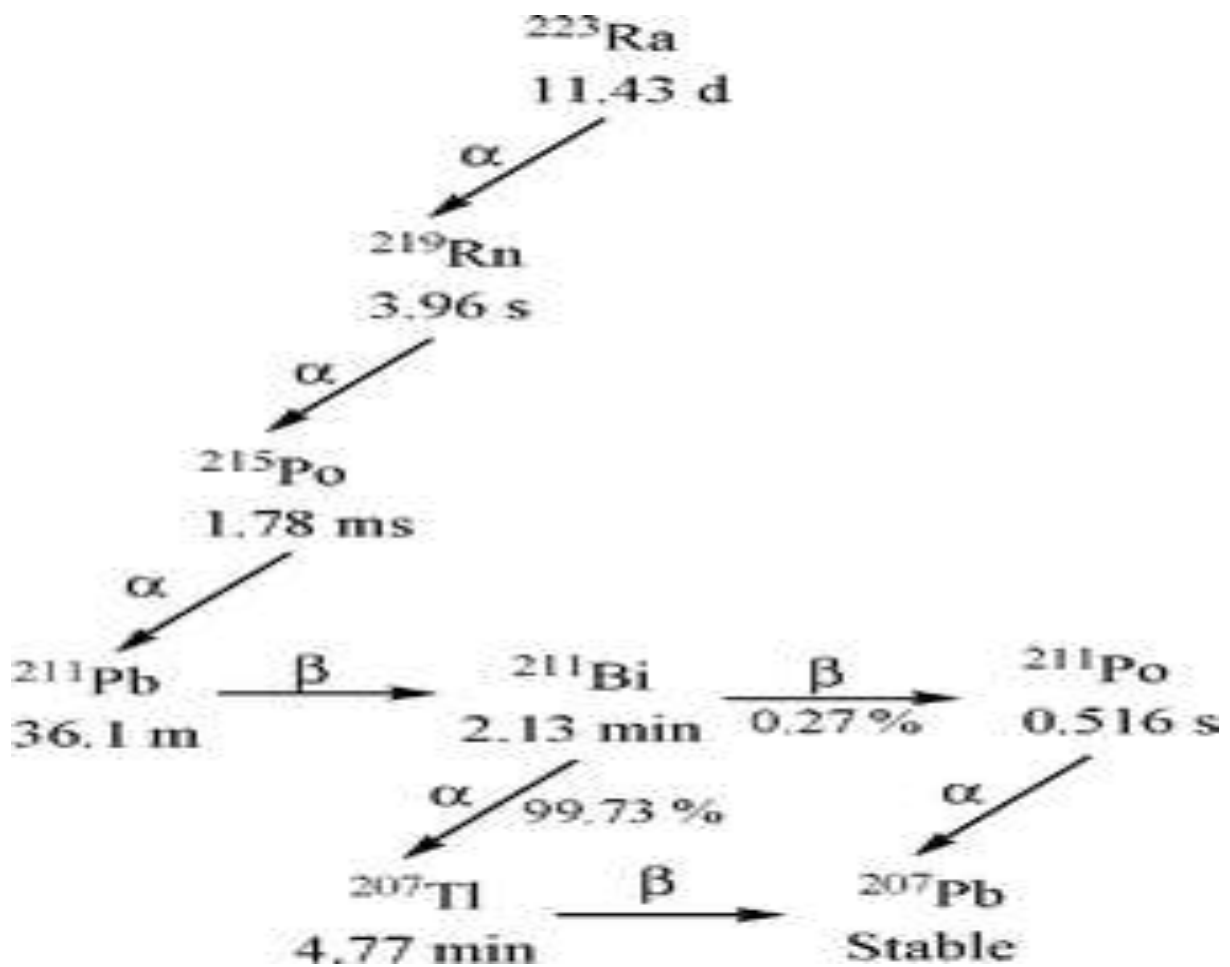


kBq/kg βάρους σώματος. Το pH του διαλύματος είναι μεταξύ 6,0 και 8,0.

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,194 mmol (ισοδύναμο με 4,5 mg Na<sup>+</sup>)<sup>10</sup>

Το ραδιοφάρμακο έχει χρόνο ημιζωής 11,4 ημέρες, με ειδική ενεργότητα 1,9 MBq/ng και κατασκευάζεται στο Ινστιτούτο Ενεργειακής τεχνολογίας (IFE) των Εργαστηρίων Ισοτόπων Kjeller της Νορβηγίας. Το φαρμακευτικό προϊόν έχει διάρκεια ζωής 28 ημερών από την παραγωγή και αποθηκεύεται σε συνθήκες περιβάλλοντος. Συνήθως βαθμονομείται εκ των προτέρων 14 μέρες πριν από την χρήση .

Η διάσπαση του <sup>223</sup>Ra σε <sup>207</sup>Pb συμβαίνει με μια διαδικασία έξι σταδίων, μέσω θυγατρικών μικρής ημιζωής, διαφορετικών εκπομπών ακτινοβολίας (α,β,γ) και με διαφορετικές ενέργειες (εικόνα 7).



Εικόνα 7 . Ραδιενεργός διάσπαση  $^{223}\text{Ra}$

Το κλάσμα της ενέργειας που εκπέμπεται από το  $^{223}\text{Ra}$  και τα θυγατρικά του ισότοπα είναι σωματιδιακή ακτινοβολία α κατά 95,3% (εύρος ενέργειας 5,0-7,5 MeV), σωματιδιακή ακτινοβολία β κατά 3,6% (εύρος ενέργειας 0,445-0,492 MeV) και ακτινοβολία γ κατά 1,1% (εύρος ενέργειας 0,01-1,27 MeV).<sup>26</sup>

Η LET της α-σωματιδιακής ακτινοβολίας του  $^{223}\text{Ra}$  είναι γύρω στα 100 KeV/μm.

Για σύγκριση η LET της β-σωματιδιακής ακτινοβολίας του  $^{131}\text{I}$ , του  $^{90}\text{Y}$  (Υττρίου) και του  $^{177}\text{Lu}$  (Λουτεσίου) είναι γύρω στα 0.2 KeV/μm, ενώ των (250 kVp) X- ακτινών είναι 2 KeV/μm. <sup>27</sup>

Το Xofigo χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση και είναι 100% βιοδιασπώμενο (Εικόνα 8) . Αμέσως μετά την χορήγηση, το  $^{223}\text{Ra}$  απομακρύνεται γρήγορα από το αίμα και ενσωματώνεται κυρίως στα οστά και στις οστικές μεταστάσεις ή απεκκρίνεται από το έντερο. Με το πέρας 15 λεπτών από την χορήγηση, περίπου το 20% της χορηγηθείσας ενεργότητας παραμένει στο αίμα, ενώ στις 4 ώρες από την χορήγηση το ποσοστό που παραμένει στο αίμα είναι περίπου στο 4% της χορηγηθείσας ενεργότητας. Στις 24 ώρες από την ένεση η παραμένουσα ενεργότητα έχει πλέον πέσει στο 1%.

Στα πρώτα 10 λεπτά μετά την χορήγηση το επίπεδο της ενεργότητας στα οστά ξεκινάει από το 44% για να φτάσει το 77% μετά το πέρας 4 ωρών από την χορήγηση ενώ δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική πρόσληψη από άλλα όργανα όπως καρδιά, ήπαρ, νεφροί, ουροδόχος κύστη και σπλήνας στις 4 ώρες μετά την χορήγηση.

Η αποβολή του φαρμάκου από το σώμα γίνεται κυρίως μέσω της εντερικής οδού, περίπου ένα 5% απεκκρίνεται από τα ούρα, ενώ δεν υπάρχουν αποδείξεις για ηπατοχολική απέκκριση. Επτά ημέρες μετά την χορήγηση, (αφού γίνουν οι κατάλληλες διορθώσεις για διάσπαση) υπολογίζεται ότι έχει απεκκριθεί από το σώμα περίπου το 76% της χορηγηθείσας ενεργότητας.<sup>10</sup>



Εικόνα 8. Μολύβδινο περίβλημα μεταφοράς, που εμπεριέχει το Xofigo

#### **1.4 Δοσιμετρία-Όρια δόσεων**

Πριν την πρώτη εφαρμογή της θεραπείας η παραγωγός-εταιρία προμηθεύει το Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, με πηγή βαθμονόμησης  $^{223}\text{Ra}$  με πιστοποιημένη ενεργότητα. Με τον τρόπο

αυτό βαθμονομείται ο DoseCalibrator (η συσκευή μέτρησης των προς χορήγηση Ραδιοφαρμάκων) του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής, ώστε να μετρώνται σωστά οι δόσεις ακτινοβολίας του εκάστοτε ασθενούς (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Dose Calibrator Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής

Η δόση ακτινοβολίας σε κάθε ασθενή εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς. Η θεραπευτική δόση ακτινοβολίας για το  $^{223}\text{RaCl}_2$  είναι 55 kBq (1,48  $\mu\text{Ci}$ ) ανά κίλο βάρους σώματος. Η θεραπεία ολοκληρώνεται σε έξι χορηγήσεις, με μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων. Επομένως ο όγκος δόσης ακτινοβολίας ποικίλλει

ανάλογα με το βάρος του ασθενούς, καθώς και με την συγκέντρωση της ραδιενέργειας του προϊόντος κατά την ημέρα της έγχυσης. Παρόλο που η συγκέντρωση ραδιενέργειας έχει οριστεί στα 1100 kBq/mL κατά την ημερομηνία αναφοράς, απαιτείται διόρθωση εξαιτίας της διάσπασης ραδιενέργειας, εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά την ημερομηνία βαθμονόμησης.

Κάθε φιαλίδιο συνοδεύεται από έναν πίνακα με συντελεστές διόρθωσης διάσπασης (DK) ανάλογα με τη φυσική διάσπαση του προϊόντος και τις αντίστοιχες ζώνες ώρας (Εικόνα 10).

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΡΑΔΙΟ-223**  
 Δεν συμπεριλαμβάνονται στον πίνακα αυτό μεταβολές λόγω της θερινής ώρας καθώς οι μεταβολές της μίας ώρας δεν θεωρούνται σημαντικές για ένα ραδιοϊσότοπο με χρόνο ημιζώης 11,4 ημερών.  
 ΕΥΡΩΠΗ  
 12:00 μμ Ώρα Κεντρικής Ευρώπης (CET)

Ημέρα από την ημερομηνία αναφοράς	Παράγοντας φυσικής διάσπασης	Ημέρα από την ημερομηνία αναφοράς	Παράγοντας φυσικής διάσπασης
-14	2,34	1	0,94
-13	2,20	2	0,89
-12	2,07	3	0,83
-11	1,95	4	0,78
-10	1,83	5	0,74
-9	1,73	6	0,69
-8	1,62	7	0,65
-7	1,53	8	0,62
-6	1,44	9	0,58
-5	1,35	10	0,55
-4	1,27	11	0,51
-3	1,20	12	0,48
-2	1,13	13	0,45
-1	1,06	14	0,43
0	1,00		

Εικόνα 10. Πίνακας διόρθωσης διάσπασης (Decay)

Η συνολική ποσότητα που θα χορηγηθεί σε έναν ασθενή υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Όγκος για χορήγηση (mL)} = \frac{\text{Σωματικό Βάρος (κιλά)} \times \text{ενεργότητα (55 kBq/κιλό σωματικού βάρους)}}{\text{Συντελεστής DK} \times 1100 \text{ kBq/mL}}$$

Χρησιμοποιώντας τον παραπάνω τύπο, υπολογίζεται ο όγκος που απαιτείται για τη θεραπευτική δόση του ασθενούς.

Τη μέρα της θεραπείας λαμβάνουμε με θωρακισμένη σύριγγα τον όγκο αυτό από το φιαλίδιο. Η σύριγγα μετράται πριν και μετά τη χορήγηση και γίνεται καταγραφή στο αντίστοιχο αρχείο δόσεων ακτινοβολίας για θεραπεία με σωματίδια α. Στη συνέχεια με θωρακισμένο κυτίο μεταφέρεται στην αίθουσα χορηγήσεων, όπου ενίεται ο ασθενής με βραδύ ρυθμό (συνολική διάρκεια της διαδικασίας ένα λεπτό τουλάχιστον) .

Ο ασθενής που θα λάβει θεραπεία με  $^{223}\text{Ra}$  έχει αμελητέο ρυθμό δόσης ακτινοβολίας έξω από το σώμα του. Αυτό συμβαίνει γιατί η ακτινοβολία α και β απορροφάται από τους ιστούς του σώματος ενώ η ακτινοβολία γ εξέρχεται από το σώμα.

Η δόση ακτινοβολίας του ραδιοφαρμάκου Xofigo που θα λάβει ένας ασθενής είναι περίπου 4,1 MBq και ο ρυθμός ακτινοβολίας που θα έχουμε στο 1 m είναι 0,211  $\mu\text{Sv/h}$ .

Επομένως για έναν ασθενή 85 kg με χορηγούμενη ενεργότητα 4,5 MBq η δόση που θα λάβει στο 1 m είναι η ακτινοβολία που αντιστοιχεί περίπου σε 3 ημέρες ακτινοβολίας περιβάλλοντος (6  $\mu\text{Sv/d}$ ).

## **2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°**

### **2.1 Ιστοπαθολογική προσέγγιση του καρκίνου του προστάτη -Εφαρμογή της διαβαθμίσεως κατά Gleason**

Στις Η.Π.Α 233.000 άνδρες διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη και 29.480 απεβίωσαν από τη νόσο ,αντιπροσωπεύοντας το 11% των θανάτων του ανδρικού πληθυσμού.<sup>28</sup>

Επίσης έχουν 15.4% πιθανότητα να διαγνωστούν με καρκίνο του προστάτη και 2.7% να αποβιώσουν από τη νόσο. Για κάθε 5kg/m<sub>2</sub> στο δείκτη μάζας σώματος (BMI) αυξάνεται ο κίνδυνος θανάτου κατά 15-20%.<sup>29</sup>

Κατά την ιστολογική αξιολόγηση πρέπει να περιγράφεται ο ιστολογικός τύπος του καρκινώματος, ο βαθμός κακοήθειας (Gleason score) σε κάθε δείγμα της βιοψίας, τυχόν εξωπροστατική επέκταση με διήθηση του αγγειονευρώδους δεματίου και των σπερματοδόχων κύστεων, ενώ σε περίπτωση ριζικής προστατεκτομής πρέπει να αναφέρεται η πολυεστιακότητα, τα εγχειρητικά όρια, η τυχόν διήθηση του αυχένος της κύστεως, η μεταστατική διήθηση των λαγόνιων λεμφαδένων και το καρκινικό φορτίο συνολικά.<sup>30,31</sup>

Το Gleason score, ο βαθμός δηλαδή της αδενικής διαφοροποιήσεως και το πρότυπο ανάπτυξης του όγκου στο στρώμα αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για τη φυσική εξέλιξη



της νόσου ,αλλά και για τη συνολική επιβίωση του ασθενούς(Εικόνα 11).<sup>32</sup>

Επίσης κατά την ιστολογική περιγραφή αναφέρεται ο όρος «κάψα», που όμως παθολοανατομικά δεν υφίσταται και προσδιορίζει πρακτικά το εξωτερικό όριο του προστάτη αδένα.

Ειδικά σε αυτόν τον καρκίνο το κλινικό στάδιο είναι πολύ στενά συνδεδεμένο με τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας.

Θα πρέπει εδώ να διευκρινιστεί ότι το κυψελιδικό αδενοκαρκίνωμα αποτελεί το 95-98% των νεοπλασιών του προστάτη, αλλά υπάρχουν και άλλοι τύποι, όπως το πορογενές( με Gleason Score 4/5), το βλενώδες (με GS 4),ενώ το νευροενδοκρινικό μικροκυτταρικό, το πλακώδες/αδενοπλακώδες και το βασικοκυτταροειδές/αδενοκυστικό δεν βαθμολογούνται κατά Gleason.<sup>33</sup>

Οι όγκοι έχουν περισσότερα του ενός GS και η βιολογική τους συμπεριφορά πλησιάζει το μέσο GS και όχι το χειρότερο από τα δύο.

Έτσι το GS δημιουργείται από το άθροισμα του πρωτεύοντος (επικρατέστερου) και του δευτερεύοντος (υψηλότερου), με τιμές από 2-10.



**Legend:**

Gleason histologic grading of prostate cancer demonstrating progressive loss of glandular formation with increasing score. (Adapted from Gleason DF. Histologic grade, clinical stage, and patient age in prostate cancer. NCI Monogr 1988:15.)

## Εικόνα 11. Βαθμονόμηση κατά Gleason (Score)

Το 25-50% είναι καρκίνοι χαμηλής βαθμονόμησης, 3+3 (low-grade), το 40-70% ενδιάμεσης, 3+4 ή 4+3 (intermediate grade), και το 5-10% υψηλής, 8-10 (high grade).<sup>32</sup>

Το σημαντικότερο σημείο παρερμηνείας είναι ότι η εξέλιξη του κλινικού σταδίου δεν αντιστοιχεί και σε εξέλιξη του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας.

Ανοσοϊστοχημικά εκφράζονται οι δείκτες AR, PSA, PSAP, CD57, PSMA, AMACR (α-Methyl-CoA Racemase) και P501S.<sup>34</sup>

Οι γενετικές αλλαγές είναι η ενίσχυση, απώλεια και μετάθεση του 7q22-31q, απώλεια του 8p και ενίσχυση του 8q και απώλεια του 10q, 16q, 18q.<sup>35</sup>

Μέσω της απενεργοποίησης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και της υπερέκφρασης των ογκογονιδίων, άλλωστε γίνεται και η έναρξη της καρκινογένεσης.

Το αδενοκαρκίνωμα χαρακτηρίζεται από συνωστισμένα μεγάλα αδένια, με θηλώδη διαμόρφωση και με σαφείς ινοαγγειώδεις άξονες.

## **2.2 Μοριακή παθογένεση του καρκίνου του προστάτη αδένια**

Η γήρανση (senescence) θεωρείται ένας πιθανός μηχανισμός του σώματος να αντιμετωπίσει τον επιθηλιακό καρκίνο του προστάτη, δεδομένου ότι τα κύτταρα αναστέλλονται, εξακολουθώντας όμως να είναι μεταβολικά ενεργά. Η επαύξηση των γηρασκόντων κυττάρων είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός για τη διατήρηση της δομής και λειτουργίας του ιστού. Εφόσον ένα κύτταρο «εισαχθεί» στη διαδικασία της γήρανσης, τα μεταγραφικά γονίδια (transcriptomes) τροποποιούνται, έτσι ώστε να ενεργοποιείται η αγγειογένεση και να ρυθμίζονται σε υψηλό-τερο επίπεδο οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-8), οι αυξητικοί παράγοντες (TGF- $\beta$ , EGF), οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του εξωκυττάρου χώρου (MMPs) και οι πρωτεΐνες του εξωκυττάρου χώρου (EKX-λαμινίνες, κολλαγόνα, ινονεκτίνη) από γηράσκοντα κύτταρα. Έτσι, ενώ αρχικά η γήρανση εμποδίζει το

σχηματισμό καρκίνου, με την πάροδο του χρόνου ο υπερπληθυσμός των γηρασκόντων κυττάρων τροποποιεί το μικροπεριβάλλον, έτσι ώστε να προάγεται η έναρξη των επιθηλιακών καρκίνων.<sup>36</sup>

Οι μεταστατικοί όγκοι καθορίζονται από την προετοιμασία μιας «μεταστατικής φωλεάς», προερχόμενης από το μυελό των οστών, πριν την άφιξη των καρκινικών κυττάρων. Πρόσφατες μελέτες των εμπλεκόμενων παραγόντων στη μετάσταση κατέληξαν ότι οι αλληλεπιδράσεις των καρκινικών κυττάρων με τους πολυάριθμους ομοιοστατικούς μηχανισμούς είναι πολύπλοκες και ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό.<sup>37</sup>

Τα κύτταρα στον καρκίνο του προστάτη παράγουν μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου I ,που είναι η κύρια εξωκυττάρια πρωτεΐνη, και τελεί υπό την ισορροπία των αυξητικών παραγόντων (TGF-β) και των μεταταλλοπρωτεϊνών (MMPs).

Μαζί με τις λαμίνες ,που και αυτές αυξάνονται στα γηράσκοντα καρκινικά κύτταρα του προστάτη αποτελούν βασικοί λόγοι της αγγειογένεσης των όγκων.

Επίσης σημαντικό ρόλο παίζουν οι πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας (matricellular proteins), όπως η TSP1(thrombospondin 1) και η SPARC (secreted acidic and rich in cystein).<sup>38</sup>

Η TSP1 αναστέλλει την αγγειογένεση και ενισχύει την απόπτωση των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων και φυσιολογικά τα ανδρογόνα καταστέλλουν την μεταγραφή της, ενώ η αντιανδρογονική θεραπεία προκαλεί αύξηση της TSP1 και υποστροφή της αγγειογένεσης. Όμως αργότερα ,η υψηλή TSP1 (λόγω της έκκρισης VEGF) ευωδώνει την ανάπτυξη της νόσου.

Με την πάροδο του χρόνου, ενώ τα επίπεδα των ανδρογόνων του ορού μειώνονται, η διϋδροτεστοστερόνη δεν μειώνεται. Τα ανδρογόνα στο κακόηθες προστατικό επιθήλιο μπορούν να προκαλέσουν αγγειογένεση. Σε ανθιστάμενους στην χημική ορχεκτομή όγκους, σημειώνεται αύξηση της αγγειογένεσης, της συσχετιζόμενης με αύξηση της MMP-9.

Άλλοι αυξητικοί παράγοντες είναι ο VEGF(Vascular Endothelial Factor) και ο IGF-1(Insulin- like Growth Factor -1)

Το πρωτογενές έναυσμα για σύνθεση του VEGF είναι η υποξία. Σε ιστούς, όπως ο προστάτης, η ανταπόκριση σε χαμηλή πίεση οξυγόνου αμβλύνεται, λόγω ελλειμμάτων του HIF-1(Hypoxia-Inducible Factor-1), δηλαδή του μεταγραφικού παράγοντα για τη σύνθεση του VEGF. Στον προστατικό καρκίνο υψηλότερα επίπεδα VEGF πλάσματος συσχετίζονται με μεταστάσεις και πτωχή πρόγνωση. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του IGF-1R και β1 ιντεγκρινών ενεργοποιούν σήματα μέσω μονοπατιών PI3K και MAP κινασών , με αποτέλεσμα αυξημένη κυτταρική μετανάστευση και διήθηση μέσω του εξωκυττάριου χώρου (ΕΚΧ) στον προστατικό καρκίνο.<sup>39</sup>

Επίσης οι MMPs αποτελούν τάξεις ενζύμων που ρυθμίζουν την ελεγχόμενη αποδόμηση πρωτεϊνών του ΕΚΧ. Οι προστατικοί καρκίνοι εκφράζουν αυξημένα ποσά MMP2 και MMP9, καθώς εξελίσσονται σε πιο υψηλόβαθμους όγκους με αυξημένο μεταστατικό δυναμικό.

Τέλος στον προστάτη ρυθμιστής-κλειδί της σύνδεσης κυττάρου με κύτταρο είναι το σύμπλεγμα κατχερίνης-κατενίνης, ενώ η σύνδεση κυττάρου-ΕΚΧ κυρίως διαμεσολαβείται από τις ιντεγκρίνες.

Στον πρωτοπαθή καρκίνο του προστάτη (PCa) η μειωμένη έκφραση της E-cadherin έχει συσχετισθεί με αυξημένο grade και στάδιο του όγκου, καθώς και με μεταστάσεις στα οστά και πτωχή πρόγνωση.<sup>38</sup>

Η κινητικότητα και η μετανάστευση στον προστάτη, όπως και σε άλλους καρκίνους, συνδέονται με τις Ras και άλλες GTP-συνδεόμενες πρωτεΐνες, πχ όπως Rho και Rac. Η Ras είναι μια διαμεμβρανική γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη, που ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη, πυρηνική μεταγραφή, απόπτωση και διήθηση. Οι Rho GTPάσες οδηγούν μορφολογικές αλλαγές, όπως την κυτταρική αύξηση και κίνηση, μέσω προέκτασης φιλοποδίων.

Η Ras-Rho- διαμεσολαβούμενη δραστηριότητα θεωρείται σημαντική στην κυτταρική μετανάστευση και μετάσταση στον προστάτη.

Οι προστατικές μικρομεταστάσεις αναπτύσσονται στο μυελό των οστών από τη στιγμή της εγκατάστασης της δευτεροπαθούς μετάστασης. Το μικροπεριβάλλον οστεοβλάστης – ινοβλάστης εγγύς της οστικής επιφάνειας διακόπτεται και, κατόπιν έκκρισης τοπικών κυτοκινών και ενεργοποιητικών παραγόντων, επισυμβαίνει οστεοβλαστική υπερδραστηριότητα. Η τελευταία θεωρείται υπεύθυνη για την αύξηση του όγκου των οστών και τον αυξημένο ρυθμό αποτίπνωσης στον προστατικό καρκίνο (σκληρυντική εμφάνιση οστού απεικονιστικά).

Ταυτόχρονα με την οστεοβλαστική δραστηριότητα, παρατηρείται αποδόμηση του υπάρχοντος σκελετού και αντικατάσταση από ανώμαλο πεταλιώδες οστό, που με τη σειρά του υφίσταται περαιτέρω επαναπορρόφηση. Οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη λυτική διαδικασία περιλαμβάνουν την υπερέκφραση του NF-κB (RANK Ligand) και την παραγωγή osteoprotegerin, η οποία αυξάνεται στη μετάσταση του PCa. Επίσης, φαίνεται πως η PTHrP διευκολύνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα, καθώς εκφράζεται τόσο σε πρωτοπαθείς όγκους, όσο και σε δευτεροπαθείς οστικές μεταστάσεις του προστατικού καρκίνου.<sup>40</sup>

## **2.3 Θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη αδένου - Ο ρόλος της εξωτερικής ακτινοθεραπείας, της ορμονοθεραπείας και της εξωτερικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο του προστάτη**

Σε πολλές περιπτώσεις η νόσος είναι ήπια , διαλάθει της προσοχής των ασθενών και μπορεί να μη δώσει έντονες κλινικές εκδηλώσεις. Η αντιμετώπιση για την περιορισμένη νόσο (σταδίου T1 και T2) είναι η ριζική προστατεκτομή, η εξωτερική ραδιοθεραπεία και ενδεχομένως η βραχυθεραπεία (με ραδιενεργές ράβδους, αλλά με αμφίβολα αποτελέσματα).<sup>41</sup>

Όταν διασπάται η προστατική κάψα και η νόσος επεκτείνεται στους επιχώριους λεμφαδένες, εφαρμόζεται συστηματική ορμονοθεραπεία . Η έλευση της IMRT(Intensity- Modulated External Beam Radiotherapy) σε συνδυασμό με αντιανδρογονική θεραπεία βοηθά τον περιορισμό της μη χειρουργικής νόσου.

Οι κύριοι παράγοντες που λαμβάνονται υπ' όψιν για την επιλογή της θεραπείας είναι η ιστοπαθολογική βαθμονόμηση του όγκου κατά Gleason, το κλινικό στάδιο της νόσου, η τιμή του PSA η ηλικία και άλλες παθήσεις που ενδεχομένως βαρύνουν τον ασθενή.<sup>42</sup>

Έτσι για μη περιορισμένη νόσο η θεραπεία περιλαμβάνει ορμονοθεραπεία (αντιανδρογόνα, αγωνιστές LHRH), κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, διφωσφονικά, ακτινοθεραπεία και



αναλγητική-παρηγορική θεραπεία με β-εκπομπούς, όπως το  $^{89}\text{Sr}$  και το  $^{153}\text{Sm}$ .<sup>36</sup>

Η ορμονοθεραπεία όπως προκύπτει από την τελευταία μελέτη της RTOG 94-13(Radiation Therapy Oncology Group) για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς(GS 8-10), έχει καλύτερα αποτελέσματα όταν εφαρμόζεται πριν ή κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και για μεγάλο χρονικό διάστημα (>2 έτη),ενώ για μέσου κινδύνου ασθενείς (GS 7 ή GS 6 +PSA 10-20 ng/ml ή T2b) η χορήγηση για 6 μόνο μήνες είναι αρκετοί για κλινικό όφελος.<sup>43,44</sup>

Σε αυτές τις περιπτώσεις η ορμονοθεραπεία(Hormone Therapy-HT) λειτουργεί ως ραδιοευαισθητοποιητής(radiosensitizer),ενώ η επιβάρυνση της HT στην καρδιακή λειτουργία είναι κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν συστήνεται.<sup>45,46</sup>

Χρησιμοποιείται ακόμη η εστραμουστίνη(συνδυασμός αλκυλωτικού παράγοντα-αζωθυπερίτη με οιστραδιόλη)<sup>35</sup> και κετοκοναζόλης (πρώτης γενεάς αναστολέας της επινεφριδιακής βιοσύνθεσης στεροειδών).<sup>47</sup>

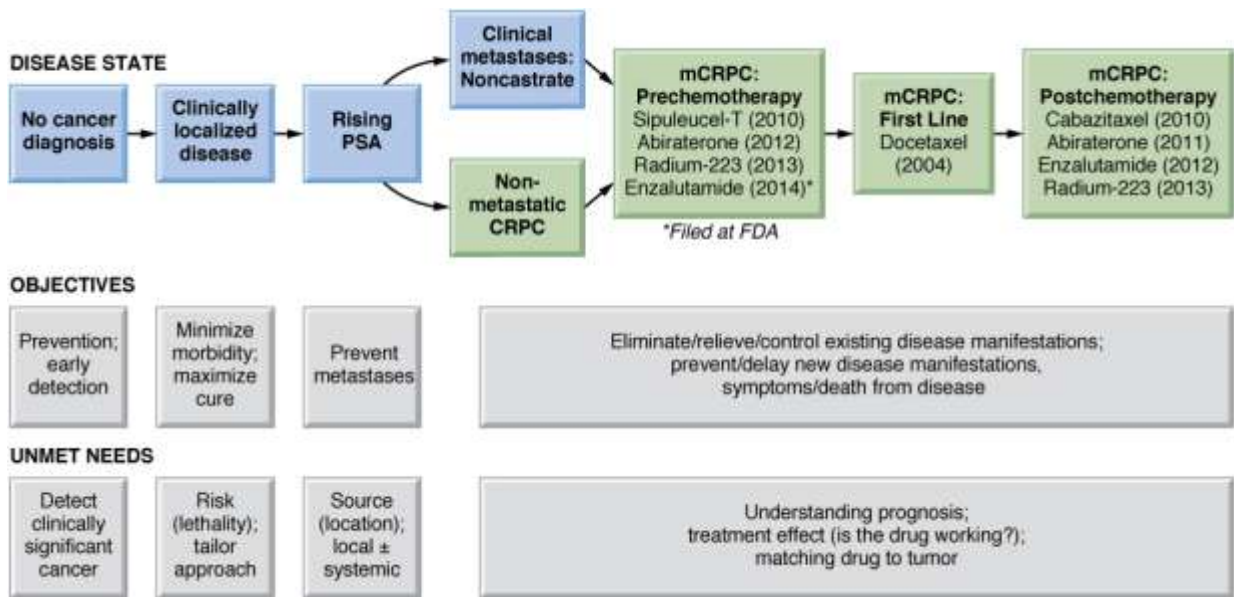
Ως χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής θεωρείται η δοσεταξέλη (docetaxel) σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη (prednisone).Οι συνηθέστερες παρενέργειες της ντοσεταξέλης είναι η σημαντική ουδετεροπενία, λόγω της μυελοτοξικότητας και η καχεξία.<sup>48,49</sup>

Εγκρίθηκε επίσης η καμπαζιταξέλη( cabazitaxel-Jevtana),<sup>50</sup> ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς που ήδη έλαβαν ντοσεταξέλη .

Επίσης ο CYP17 αναστολέας, abiraterone acetate, ο οποίος αναστέλλει τη σύνθεση των ανδρογόνων,<sup>51</sup> η ενζαλουταμίδη (νέας γενεάς αντιανδρογόνο)<sup>52</sup> και το DENOSUMAB,μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με την κυτοκίνη RANKL(ενεργοποιητής της οδού NF-κΒ) είναι τα νέας γενεάς φάρμακα από το 2010 και μετά.<sup>53</sup>

Φυσικά παρόλη την επιτυχία στην αναστολή της σηματοδότησης της οδού ή της παραγωγής των ανδρογόνων υπάρχει και ο ανθεκτικός τύπος καρκίνου στο χημικό ευνουχισμό.

Τέλος χορηγείται και το Sipuleucel-T(Provenge)<sup>54</sup> ,ως αυτό-λογη κυτταρική ανοσοθεραπεία. Συνοπτικά εμφανίζονται στην εικόνα 12.



Εικόνα 12. Κλινικό μοντέλο εξέλιξης του καρκίνου του προστάτη (τα πράσινα γραφήματα αναφέρονται στον ευνοχο-άντοχο καρκίνο-castration resistant, ενώ τα μπλε στον χωρίς χημική ευνούχιση νόσο- noncastrate disease)

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### 3.1 Το κλινικό πρόβλημα και οι προοπτικές της θεραπείας ασθενών με καρκίνο του προστάτη

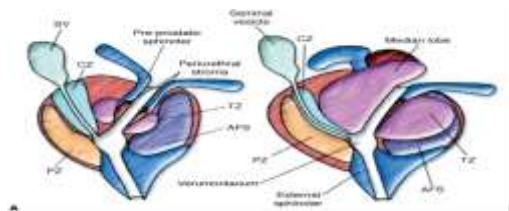
Ο καρκίνος του προστάτη έχει χαμηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού και αυτό δημιουργεί πρόβλημα στη κλασική χημειοθεραπευτική αγωγή.

Επίσης η πλειονότητα των καρκίνων του προστάτη εξορμάται από την περιφερική ζώνη(πολυεστιακά) ,ενώ μόνο το 15% από τη μεταβατική(Εικόνα 13).<sup>35</sup>

LWW  
Health Library

From: **Cancer of the Prostate**

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, 2015



**Legend:**

Zonal anatomy of the prostate. (A) Young male with minimal transition zone hypertrophy. Note that preprostatic sphincter and periejaculatory duct zone (central zone of McLean) are clearly defined. (B) Older male with transition zone hypertrophy, which effaces the preprostatic sphincter and compresses the periejaculatory duct zone. SV, seminal vesicle; CZ, central zone; PZ, peripheral zone; TZ, transition zone; AFS, anterior fibromuscular stroma.

(From McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:479, with permission.)  
Copyright © Wolters Kluwer

### Εικόνα 13. Ανατομία προστάτη αδέν

Εξαιτίας της ανατομικής εγγύτητας με την προστατική κάψα, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα (80%) μετάστασης μέσω της λεμφικής οδού.

Μάλιστα η εξαιρετικά επιβοηθητική εξέταση του φρουρού-λεμφαδένου, που πραγματοποιείται πλέον κατά κόρο με μηχανήματα SPECT/CT, δηλαδή γ-κάμερα συγχωνευμένη με αξονικό τομογράφο για καλύτερη ανατομική εντόπιση, έχει γίνει κοινή πρακτική στο εξωτερικό. Η περιοχή όμως άρδευσης δεν είναι τόσο συγκεκριμένη όσο στις περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού και του μελανώματος.

Μέσω όμως της αιματογενούς διασποράς γίνεται η μετάσταση στα οστά, με αμφίδρομο μηχανισμό αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων του όγκου και του στρώματος του μυελού των οστών.

Τα α-σωματίδια διατρέχουν απόσταση 2-10 διαμέτρων κυττάρων (περίπου 40-100 μm), δηλαδή έχουν πολύ μικρή πορεία μέσα στα καρκινικές εστίες. Αυτό βέβαια είναι και πλεονέκτημα, όσον αφορά τα υγιή κύτταρα, αφού δεν ακτινοβολούνται ασκόπως, με κυριότερα τα κύτταρα του μυελού των οστών.<sup>1</sup>

Έτσι η φυσική πρόσληψη του  $^{223}\text{RaCl}_2$  από τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη των νεοδημιουργηθέντων οστικών εστιών, προσελκύει το P/φ κοντά στα κύτταρα-στόχους.<sup>55</sup>

Η εφαρμογή του  $^{223}\text{RaCl}_2$  όπως έχει ήδη επισημανθεί προϋποθέτει την ανυπαρξία διηθημένων πνευλικών και παραορτικών λεμφαδένων, πνευμονικών και ηπατικών μεταστάσεων, αλλά και απουσία διήθησης του μυελού των οστών.<sup>9</sup>

Η θεραπεία για τη μεταστατική νόσο επίσης περιλαμβάνει την ορμονοθεραπεία , με σκοπό τη χημική ορχεκτομή με αγωνιστές LHRH και αντιανδρογόνα.

Μάλιστα προτιμάται η διακεκομμένη εφαρμογή της, με διακοπή της, όταν το PSA είναι μη ανιχνεύσιμο. Σε οστικές μεταστάσεις επίσης χορηγούνται διφωσφονικά (ζολεδρονικό οξύ), το οποίο μειώνει τα κλινικά συμπτώματα και τα SRE's.

Σε ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιούνται επίσης γλυκοκορτικοειδή για καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, με απώτερο στόχο την καταστολή της παραγωγής των στεροειδικών ορμονών και κατ' επέκταση των ανδρογόνων.<sup>36</sup>

Το καίριο ερώτημα βέβαια παραμένει ο χρόνος εφαρμογής του ΧΟFIGO και η σωστή τοποθέτηση του στον αλγόριθμο της θεραπευτικής αντιμετώπισης του CRPC.

Σίγουρα η διαπίστωση οστικών μεταστάσεων, είτε με <sup>99m</sup>Tc-MDP είτε με <sup>18</sup>F-fluorine σηματοδοτεί την έναρξη της δυνατότητας χορήγησης του , αλλά μένει να καθορισθεί η χρονική στιγμή της ενδεχόμενης προσθήκης των κλασικών χημειοθεραπευτικών , που ήδη αναφέρθηκαν παραπάνω.

### **3.2 Ενδείξεις και χρήση του P/φ**

Το διχλωρίδιο του ραδίου ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) χορηγείται σε ευνουχο-άντοχο (castrate-resistant) αδενοκαρκίνωμα του προστάτη με οστικές μεταστάσεις, αλλά όχι σπλαχνικές. Οι μέχρι τώρα θεραπείες για τη διαχείριση του οστικών μεταστάσεων ήταν παρηγορικές-αναλγητικές με ραδιοφάρμακα, όπως το  $^{153}\text{Samarium}$  και το  $^{89}\text{Strontium}$ , με ραδιοθεραπεία εξωτερικής δέσμης (external beam radiation therapy-EBRT) και με διφωσφονικά.<sup>36</sup>

Η ανάγκη για μια αποτελεσματική και συνάμα ασφαλή θεραπευτική επιλογή ήταν μεγάλη. Έτσι προέκυψε το διχλωρίδιο του ραδίου, που είναι ανάλογο του ασβεστίου και με φυσικό τρόπο(χωρίς επισήμανση δηλαδή με κάποιο μόριο-φορέα) απορροφάται από τα οστά. Χορηγείται σε ασθενείς ανθεκτικούς στον χειρουργικό ή φαρμακευτικό ευνουχισμό(μέσω στέρησης ανδρογόνων). Ο μηχανισμός που τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη καθίστανται ευνουχοάντοχα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, αλλά θεωρείται ότι τα κύτταρα που δεν εξαρτώνται από τα ανδρογόνα αναπαράγονται εκθετικά . Βέβαια αυτό καθιστά τον ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη(Castration Resistant Prostate Cancer-CRPC) πιο επιθετικό και με μειωμένη επιβίωση.<sup>10</sup>

Περίπου το 85-90% των ασθενών με CRPC, έχουν αποδεδειγμένες οστικές μεταστάσεις, κυρίως στη σπονδυλική στήλη, στην πύελο και στις πλευρές. Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα για

παθολογικό κάταγμα και συμπίεση της σπονδυλικής στήλης και οι ασθενείς μπορεί να τύχουν χειρουργικής επέμβασης.

Τα σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα (Skeletal-related events-SREs) επιδρούν αρνητικά στη συνολική επιβίωση(Overall Survival-OS) ,με αποτέλεσμα λιγότεροι από 50% των ασθενών με CRPC,να είναι ζωντανοί μετά την 5ετία.<sup>56</sup>

Επίσης οι οστικές μεταστάσεις και τα SREs, έχουν ως αποτέλεσμα οστικούς πόνους και μεγάλη επίπτωση στην ποιότητα της ζωής(QoL).

Το ραδιοφάρμακο δεν χορηγείται σε γυναίκες και μικρά παιδιά.

Ο ασθενής θα πρέπει να κάνει αιματολογικές εξετάσεις και θα πρέπει ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) να είναι  $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ , αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 100 \times 10^9 / L$  και αιμοσφαιρίνη  $\geq 10.0 \text{ g} / \text{dL}$ ,για να ξεκινήσει τη θεραπεία. Στη συνέχεια πριν τις επόμενες χορηγήσεις, το ANC θα πρέπει να είναι  $\geq 1.0 \times 10^9 / L$  και ο αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 50 \times 10^9 / L$ . Σε περίπτωση που οι εξετάσεις του ασθενούς δεν πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις πριν από τη χορήγηση, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Ιδιαίτερη μέριμνα θα πρέπει να λαμβάνεται σε περιπτώσεις ασθενών με διαταραχές του γαστρεντερικού και ιδιαίτερα σε ασθενείς με δυσκοιλιότητα. Όσον αφορά σε προβλήματα του ήπατος ή των νεφρών οι μέχρι τώρα κλινικές μελέτες δεν έχουν οδηγήσει στο να ληφθούν κάποια ιδιαίτερα μέτρα. Ασθενής με απόφραξη της ουροδόχου κύστης και χρήση



καθετήρα δεν θα λαμβάνουν τη θεραπεία γιατί δεν εμπίπτουν στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, που είναι ανθεκτικός σε ιατρική ή χειρουργική θεραπεία, με συμπτωματικές μεταστάσεις στα οστά, απουσία όμως σπλαχνικών και λεμφαδενικών (>3 εκ.) μεταστάσεων.<sup>57,58,59</sup>

Το ραδιοφάρμακο χορηγείται μετά από έγκριση και απόφαση της Επιτροπής Έγκρισης Φαρμάκων Υψηλού Κόστους του ΕΟΠΠΥ, το οποίο λαμβάνει υπ' όψιν του όλες τις ιατρικές ενδείξεις, ύστερα από αίτημα του παραπέμποντος ιατρού και του θεράποντος πυρηνικού ιατρού.

Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου επιτρέπεται μόνο εάν το πιθανό όφελος από τη θεραπευτική πράξη αντισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους από την ακτινοβολία (αρχή ALARA).

Μετά τη χορήγηση ο ασθενής παραμένει στην αίθουσα θερμών ασθενών για παρακολούθηση, μέχρι το τέλος της λειτουργίας του εργαστηρίου.

### **3.3 Ασθενείς, κριτήρια επιλεξιμότητας και κριτήρια αποκλεισμού**

Η πρόγνωση της νόσου διαφέρει ανάλογα με τη βαθμονόμηση του όγκου, την ταχύτητα της ανάπτυξης του όγκου και την έκταση της νόσου όταν ξεκίνησε η ΗΤ.

Η διετής επιβίωση εξαρτάται και από μια άλλη παράμετρο, τον αριθμό των οστικών μεταστάσεων, εάν αυτές υπάρχουν και συγκεκριμένα είναι 94% ,71% , 61% και 40% όταν ο αριθμός τους είναι 0-5, 6-10 , 19 και >20 αντίστοιχα.

Χρησιμοποιώντας μια διαφορετική κατάταξη, ασθενείς με μικρή οστική μεταστατική νόσο (στον αξονικό σκελετό) έχουν PFS(Progress Free Survival) 46 μήνες και OS(Overall Survival) 51μήνες, ενώ με μεγάλη οστική μεταστατική νόσο (επιπλέον στις πλευρές, στα μακρά οστά, στο κρανίο) έχουν PFS 16 μήνες και OS 27,5 μήνες.<sup>36</sup>

Ακόμη και το επίπεδο του ναδύρ του PSA μετά από 7μηνη αγωγή έχει προγνωστική σημασία και συγκεκριμένα για PSA <4 ng/ml η μέση επιβίωση είναι 13 μήνες, για PSA 0,2-4 ng/ml η μέση επιβίωση είναι 44 μήνες, ενώ για PSA <0,2 ng/ml η μέση επιβίωση είναι 75 μήνες.<sup>60</sup>

Στην περίπτωση των υποψηφίων ασθενών για Ραδιοφαρμακευτική Θεραπεία , η αύξηση του PSA παρόλη την κατασταλτική αγωγή και τα χαμηλά επίπεδα της τεστοστερόνης, υποδηλώνει τη μετάβαση της νόσου στη CRPC (castration resistance) κατάσταση.

Αυτή η κατάσταση είναι είτε περιοριζόμενη στην προστατική κοίτη, είτε επεκτεινόμενη στα οστά χωρίς σπλαχνικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις, είτε επεκτεινόμενη στα σπλάχνα χωρίς οστικές

μεταστάσεις. Ενδέχεται μάλιστα να μην υπάρχει αύξηση στο PSA, αλλά και ούτε και συμπτωματολογία.

Κατά τη εξέλιξη της νόσου όμως, στις περιπτώσεις του CRPC οι οστικές μεταστάσεις είναι το σύνηθες σενάριο (85-90%), ενώ οι σπλαχνικές μεταστάσεις μόνο σε ποσοστό 5-10% (κυρίως στο ήπαρ και στους πνεύμονες).

### **3.4 Το ραδιοφάρμακο**

Το  $^{223}\text{Ra}$  είναι ένας α-εκπομπός ( $T_{1/2}$  11.4 d), που διασπάται μέσω ενός καταρράκτη από ισότοπα, που εκπέμπουν α- και β-ακτινοβολία, με έκλυση ενέργειας γύρω στα 28MeV ανά άτομο μέχρι τη σταθεροποίηση του σε μόλυβδο. Κατά μέσο όρο εκπέμπονται 4 α-σωματίδια και 2 β-σωματίδια.

Οι γ-ενέργειες για το  $^{223}\text{Ra}$  είναι 154 keV, 270 keV, 351 keV και 405 keV και μπορεί να απεικονιστεί με γ-κάμερα με κατευθυντήρα χαμηλής ενέργειας (Low Energy High Sensitivity).<sup>1</sup>

Το  $^{223}\text{Ra}$  κατεξοχήν προσλαμβάνεται από την επιφάνεια των οστών και λόγω της μικρής ημίσειας ζωής του δεν ενσωματώνεται στο δοκιδώδες τμήμα των οστών.<sup>61</sup>

Γενικώς μιμείται τη βιοκινητική συμπεριφορά του ασβεστίου, του στροντίου και του βαρίου.

Επίσης το  $^{223}\text{Ra}$  δεν δείχνει εκλεκτική καθήλωση σε μη σκελετικό όργανο ή μαλακό ιστό, εκτός από το έντερο που είναι παροδικό και σημαντικό μέρος της αποβολής του. Η κάθαρση του από τους μύες, τους πνεύμονες και το Γ.Ε.Σ. και άλλους μαλακούς ιστούς είναι ταχεία (7-12 ώρες).

Από το ήπαρ, τους νεφρούς και το σπλήνα οι χρόνοι ημίσειας αποβολής είναι 58, 75 και 92 ώρες. Μόνο 2-3% αποβάλλεται μέσω των νεφρών στο αποχετευτικό σύστημα και μόνο 1% μέσω του ήπατος διαμέσου του χοληφόρου αποχετευτικού δικτύου και γι' αυτό βέβαια δεν επηρεάζει ούτε επηρεάζεται από την ηπατική λειτουργία.

62

Η κύρια οδός αποβολής είναι το παχύ έντερο και το 76% της χορηγηθείσας ποσότητας αποβάλλεται από το σώμα στις πρώτες 7 ημέρες.<sup>9</sup>

Οι Fisher και Sgouros,<sup>63</sup> περιέγραψαν μεθόδους υπολογισμού δόσεων ακτινοβολίας σε ιστούς και όργανα από συστηματική χορήγηση  $^{223}\text{Ra}$ . Για μια σφαίρα μεγάλης διαμέτρου και υποθέτοντας ηλεκτρονική ισορροπία του πατρικού και των θυγατρικών στοιχείων, καθώς και ομοιογενή ιστική πυκνότητα, η απορροφούμενη δόση είναι 163 cGy/MBq (600 rad/mCi). Η α-ακτινοβολία συνεισφέρει για το 93% της συνολικής απορροφούμενης δόσης.

Το 94% του χορηγηθέντος  $^{223}\text{RaCl}_2$  αποβάλλεται από την εντερική οδό εντός 3-6 λεπτών, με το κλάσμα που επανακυκλοφορεί (6%), να παραμένει στο αίμα με ημίσεια ζωή για 9 περίπου ώρες.<sup>64</sup>

Τα έκδοχα περιλαμβάνουν υδροχλωρικό οξύ, χλωριούχο νάτριο και κιτρικό νάτριο.

### **3.5 Παρενέργειες του P/φ**

Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ( $\geq 10\%$ ) σε ασθενείς που έλαβαν Xofigo ήταν διάρροια, ναυτία, έμετος και θρομβοπενία. Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θρομβοπενία και ουδετεροπενία.

Το ναδίρ της μυελοκαταστολής υπολογίζεται στις 2-3 εβδομάδες, που όμως είναι και ο χρόνος που απαιτείται ούτως ή άλλως εργαστηριακός επανέλεγχος για επαναληπτική χορήγηση (κύκλοι 4 εβδομάδων).

Όπως προαναφέρθηκε στη φαρμακοκινητική του Xofigo, η αποβολή του μέσω των νεφρών είναι μόνο 5% και μέσω της ηπατοχολικής οδού 0% και ως εκ τούτου δεν επηρεάζει καθόλου και τα δύο αυτά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου (ποσοστό 0,67% σε σύγκριση με το

σκέλος ασθενών με placebo) ,αλλά όλοι οι ασθενείς έχουν πριν λάβει διφωσφονικά και χημειοθεραπεία.

Τέλος περιέχεται σε κάθε φιαλίδιο ως έκδοχο 54 mg Na<sup>++</sup> γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν σε ασθενείς σε περιορισμό πρόσληψης νατρίου. <sup>26</sup>

Καλό θα ήταν να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης από τους ασθενείς κατά την περίοδο της θεραπείας ως και 6 μήνες μετά από αυτήν, λόγω δυνητικών βλαβών στη σπερματογένεση, σχετιζομένων με την ακτινοβολία.

## **4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>**

### **4.1 Εμπειρία από την πρώτη πρακτική εφαρμογή Στην Ελλάδα**

Πριν από την εμπορική αποστολή ( commercial shipment), γίνεται η αδειοδότηση κατοχής και χρήσης πηγής βαθμονόμησης της τάξης των 19,5 MBq, με σκοπό την βαθμονόμηση του μετρητή δόσεων(dose calibrator) σύμφωνα με το πρότυπο NIST.

Θα πρέπει η μέτρηση να συμφωνήσει με την υπολογισμένη ενεργότητα στο πρότυπο δείγμα αναφοράς (reference sample).

Μετά την ολοκλήρωση της βαθμονόμησης αποθηκεύονται τα δεδομένα της μέτρησης και δεν απαιτείται καμία άλλη μέτρηση μέχρι το μετρητικό όργανο να χρειαστεί να συντηρηθεί ή να επισκευαστεί.

Το ΧΟFIGO έρχεται σε συσκευασία υάλινη και είναι έτοιμο για χρήση. Υπολογίζεται το βάρος του ασθενούς σε χιλιόγραμμα (kg) και στη συνέχεια ανάλογα με τη ημερομηνία βαθμονόμησης, ο συντελεστής απομείωσης του P/φ (Decay Factor-DF).

Με μεγάλη προσοχή αναρροφούμε τον υπολογισμένο όγκο και χορηγούμε ενδοφλεβίως με βραδύ ρυθμό (περίπου για 1 λεπτό) μέσω ενός καθετήρα, αφού ελέγξουμε τη βατότητα του.

Χορηγούμε λίγο φυσιολογικό ορό για να βεβαιωθούμε ότι δεν έχει παραμείνει ποσότητα P/φ εντός του καθετήρα.

Στους ασθενείς που νοσηλεύσαμε στο Εργαστήριο της Πυρηνικής Ιατρικής του 251 Γενικού Νοσοκομείου της Αεροπορίας (251 ΓΝΑ), συστήσαμε να παραμείνουν στον χώρο αναμονής θερμών ασθενών για 4 ώρες, αν και κανονικά οι ασθενείς μπορούν να αποχωρούν άμεσα από το χώρο του Εργαστηρίου και μάλιστα χωρίς περιορισμό για τις κοινωνικές τους επαφές.

Προτιμήσαμε όμως για λόγους ασφαλείας και επειδή ήταν οι πρώτες χορηγήσεις τέτοιου είδους (με α-ακτινοβολία) στην Ελλάδα , να έχουμε άμεσο έλεγχο και παρακολούθηση της κατάστασης των ασθενών.

Τοποθετήσαμε άσηπτο χειρουργικό πεδίο γύρω από το άνω άκρο της χορήγησης και απορρίψαμε σε κουτί για αιχμηρά μολυσματικά απορρίμματα, το φλεβοκαθετήρα και φυσικά τη σύριγγα χορηγήσεως . Στην συνέχεια το τοποθετήσαμε εντός της κρύπτης αποθή-κευσης των ραδιενεργών υλικών και αυτομάτως υπόκειται στους κανονισμούς απόρριψης ραδιενεργών υλικών.

Στους ασθενείς χορηγούνται οδηγίες για τους τρόπους της προσωπικής τους υγιεινής και συνέχεια αποδεσμεύονται.

Από τους πρώτους δύο (2) ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το ΧΟFIGO, παρατηρήθηκε δραματική βελτίωση στη μείωση του πόνου από τις οστικές μεταστάσεις και αύξηση της κινητικότητας τους. Εργαστηριακά ελέγχθηκε μείωση κατά μισή μονάδα της αιμοσφαιρίνης και μικρή πτώση του CEA στον έναν ασθενή και μικρή πτώση στο PSA στον άλλον.

Και οι δύο ασθενείς είχαν λάβει χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.



Ελέγχεται η αιματολογική εικόνα στις 2 και στις 3 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της θεραπείας και μόνο τότε προχωρούμε στη διαδικασία της 2ης χορήγησης.

Η παραγγελία γίνεται μέσω του ηλεκτρονικού λογαριασμού, που διαθέτει ο Υπεύθυνος Πυρηνικός Ιατρός στο κέντρο παραγγελιών της Εταιρίας (με κωδικό πρόσβαση αυστηρά προσωπικό) και σε περίπτωση μη ικανοποίησης των εργαστηριακών προαπαιτούμενων πριν την επαναληπτική δόση ακυρώνεται η δόση.

Σε περίπτωση μη επιστροφής στο φυσιολογικό του απόλυτου αριθμού λευκοκυττάρων(Absolute Neutrophil Count-ANC) και της αιμοσφαιρίνης (Hb), η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο μετά τη στάθμιση σχέσης ωφέλους-κινδύνου.

Ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε χημειοθεραπεία ή /και ραδιοθεραπεία ή ασθενείς με διάχυτη δευτεροπαθή μεταστατική οστική νόσο (πρακτικά με σπινθηρογραφική εικόνα Superscan-έντονη πρόσληψη του P/φ από τα οστά και απουσία απεικόνισης νεφρών), θα πρέπει να θεωρούνται υψηλής επικινδυνότητας για παρενέργειες αιματολογικού τύπου.

Αν και από τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής, παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ ασθενών που έχουν λάβει χημειοθεραπεία + ΧΟFIGO και ασθενών που έχουν λάβει χημειοθεραπεία + PLACEBO,όσον αφορά τη θρομβοπενία και την

ουδετεροπενία, στους ασθενείς που αντιμετωπίσαμε δεν υπήρξε ουσιώδης διαφοροποίηση.<sup>36</sup>

Επίσης μεγάλη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα.

Το γεγονός ότι στην όλη διαδικασία εργοστασιακής παρασκευής του P/φ ο μόνος οργανικός διαλύτης που χρησιμοποιείται είναι η μεθανόλη, το ΧΟFIGO καθίσταται σχεδόν ελεύθερο από υπολειμματικούς διαλύτες και προσμίξεις. Ενδεικτικά η μεθανόλη δε ξεπερνά τα 1000 μέρη ανά εκατομμύριο (parts per million-ppm), ενώ οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες δέχονται ως όριο τα 3000 ppm.<sup>26</sup>

Το γεγονός επίσης ότι η ακτίνα δράσης του P/φ είναι < 100 μm το καθιστά σε γενικές γραμμές ασφαλές, αλλά και αποτελεσματικό με σε συνολική ενέργεια κατά τη διάσπαση γύρω στα 28 MeV.

Θα συλλεχθούν όλα τα στοιχεία με την ολοκλήρωση των Ραδιοφαρμακευτικών Θεραπειών με σκοπό να ανακοινωθούν στα Ελληνικά και Διεθνή Συνέδρια.

## 4.2 Διαδικασίες Αποστολής-Μέτρησης Ραδιοπροστασία

Το Ρ/φ παραλαμβάνεται σε υάλινη συσκευασία (μία δόση για κάθε άρρωστο-μονοdose), έτοιμο για χρήση ,με κυτίο τύπου Α(σύμφωνα με τους Κανονισμούς Ακτινοπροστασίας-Εικόνα 14).

Ο όγκος είναι πάντοτε 6 ml και επάνω στο έγγραφο αποστολής (delivery note) αναφέρονται η ταυτότητα του ασθενούς (Patient ID) ,καθώς και το βάρος του σε χιλιόγραμμα(kg).



Εικόνα 14. Κυτίο μεταφοράς ΧΟFIGO

Ακόμη σημειώνεται η ενεργότητα(σε MBq) στο χρόνο αναφοράς (Reference Time), που είναι υπολογισμένη στην ώρα Κεντρικής Ευρώπης(CET),αλλά και η απαιτούμενη προς χορήγηση δόση στη δηλωθείσα ημερομηνία (Required Dose on Treatment Date).

Τέλος είναι γραμμένοι και οι αριθμοί ταυτοποίησης της συγκεκριμένης παραγγελίας (Material No και Batch No) και οι ημερομηνίες αποστολής, χορήγησης και λήξης του Ρ/φ (Εικόνα 15).

Marks and numbers	Article
Transport Date : 23 MAY 2016	Customer Purchase Order No.: 26042016
Parcel ID : 230678	Xofigo VL 1x6ML CY-GR (NIST 2015)
20	Material No.: 85051156
	Batch No.: ET10414E
	Activity at Reference Time: 6.6 MBq
	Activity Reference Time: 2016-05-25 1200 noon (
	Expiry date: 2016-06-08
	PCE
	Patient ID: PID: EOPPY1
	Patient Weight (kg): 85
	Required Activity MBq: 5.00 on Treatment Date
	Treatment Date: 2016-05-25
	Delivery Date: 2016-05-24
	PCE
	Total

Εικόνα 15. Δελτίο Αποστολής (Delivery note)

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου μέσα στο θερμό Εργαστήριο (Hot Lab).

Η μέτρηση της προς χορήγηση ποσότητας καθίσταται δυνατή λόγω της ύπαρξης κλάσματος ενέργειας γ-ακτινοβολίας από το  $^{223}\text{Ra}$  και τα θυγατρικά του.

Κατ' αυτόν τον τρόπο η ενεργότητα του  $^{223}\text{Ra}$  μπορεί να μετρηθεί από έναν κατάλληλο ραδιοϊσοτοπικό μετρητή( dose calibrator),ο οποίος έχει βαθμονομηθεί με ένα ανιχνεύσιμο  $^{223}\text{Ra}$  υλικό αναφοράς του National Institute of Standards and Technology (NIST) (NIST-traceable radium-223 reference material). Έτσι πιστοποιείται η σωστή προς χορήγηση δόση .



Εικόνα 16. Φιαλίδιο XOFIGO, αριστερά με το μολύβδινο περίβλημα και δεξιά χωρίς.

Στο δέμα αποστολής περιέχεται ο πίνακας απομείωσης (decay correction), με σκοπό την ανεύρεση της σωστής δόσης για χορήγηση, ανάλογα με την ημέρα που θα επιλεγθεί να χορηγηθεί το P/φ σε σχέση, με την ημέρα βαθμονόμησης-αναφοράς του.

Το P/φ περιέχεται βεβαίως σε μολύβδινο περίβλημα για κάλυψη των κανόνων ακτινοπροστασίας (Εικόνες 16,17,18).



Εικόνα 17. Κλειστό κυτίο κατά την άφιξη του P/φ.



Εικόνα 18 Μολύβδινο περίβλημα

Αξίζει να αναφερθεί επίσης ότι το φάρμακο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση, με σκοπό τη συγκέντρωση νέων πληροφοριών ασφαλείας και ζητείται από τους Ιατρούς και λοιπά εξουσιοδοτημένα άτομα που εμπλέκονται, να αναφέρουν πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του Ρ/φ.

Η χορήγηση του Xofigo μπορεί να εγκυμονεί κινδύνους σε ανθρώπους που θα έρθουν σε επαφή με τον άρρωστο (π.χ. Ιατρούς, τεχνολόγους, νοσοκόμους/-ες, συγγενείς κ.ά.), μέσω της επαφής με τα βιολογικά υγρά.

Γι' αυτό πρέπει να παίρνονται τα απαραίτητα μέτρα προφύλαξης με γάντια, ποδιές μια χρήσης και ποδονάρια.

Η έκθεση στην ακτινοβολία που σχετίζεται με το χειρισμό του ασθενούς είναι μικρή, διότι η χορηγούμενη ενεργότητα είναι κάτω από τα 8.000 KBq(3.5 MBq κατά μέσο όρο για ασθενή 70 kg).

Φυσικά θα πρέπει να υπάρχει μέριμνα για την τήρηση της αρχής ALARA(As Low As Reasonable Achievable), μειώνοντας όσο είναι δυνατόν τον χρόνο κοντά στις πηγές ακτινοβολίας, μεγαλώνοντας όσο είναι δυνατόν την απόσταση από αυτές και χρησιμοποιώντας την απαραίτητη θωράκιση.

Δεδομένου ότι η θεραπεία με Xofigo δίνεται σε εξωτερική βάση(εισαγωγή μίας ημέρας), ο ρυθμός δόσης στο ένα μέτρο είναι <0,016  $\mu$ Sv/hr.

Δεν υπάρχουν περιορισμοί για επαφή με άλλα άτομα μετά τη λήψη του Xofigo,εκτός από έγκυες γυναίκες και μικρά παιδιά κάτω των 12 ετών. Δίνονται γραπτές οδηγίες στους ασθενείς για πιστή τήρηση των πρακτικών υγιεινής μετά τη χορήγηση.

Ο ρουχισμός του ασθενούς που έρχεται σε επαφή με τα βιολογικά του υγρά πλένεται χωριστά από των υπολοίπων μελών της οικογένειας, ενώ οποιοδήποτε υλικό που σχετίζεται με την παρασκευή του P/φ ,πρέπει να χειριστεί ως ραδιενεργό απόβλητο , σύμφωνα με τους Κανονισμούς Ακτινοπροστασίας.



## 5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Έχουμε πλέον μάθει ότι ο καρκίνος του προστάτη δεν είναι μια και μόνο νόσος, αλλά διαθέτει πολλούς γενετικούς εκκινητές-οδηγούς στην πολλαπλασιαστική του πορεία και αυτή η ετερογένεια του αυξάνει, με τον ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό των φαρμάκων στον οποίο εκτίθεται.<sup>36</sup>

Για να επιλυθεί αυτό θα πρέπει να γίνει κατανοητή η μοριακή του βιολογία και οι αλλαγές που επιτελούνται σε αυτήν, καθ' όλη την πορεία της εξέλιξης του. Αυτό όμως δεν μπορεί να γίνει προς ώρας με πρακτικό τρόπο μέσω κάποιας δειγματοληψίας αίματος ή ιστού και μάλιστα σε επαναλαμβανόμενη βάση.

Η εποχή της απλής αναλγητικής-παρηγορικής Ραδιοφαρμακευτικής Θεραπείας έχει παρέλθει ανεπιστρεπτή. Μέσω των καινούργιων εργαλείων της μοριακής βιολογίας έγινε εφικτή όχι μόνο η απόδειξη της χρησιμότητας της, αλλά και η ποσοτικοποίηση αυτής.

Η α- ακτινοβολία ήταν γνωστή από τις αρχές του αιώνα, αλλά οι παρενέργειες της μη σωστής χρήσης της, οδήγησε μοιραία στην εγκατάλειψη της, για δεκαετίες.

«Παλαιές» τεχνικές, μπήκαν στο περιθώριο, όχι γιατί ήταν λάθος ή αναποτελεσματικές, αλλά δύσκολες στην τεχνολογική εφαρμογή τους.

Η λογική ,γενικά των Ρ/φ έγκειται στο γεγονός ότι μιμούνται τη βιοχημική και μεταβολική διαδικασία, που καλούνται να διερευνήσουν χωρίς ωστόσο να την επηρεάζουν και να στοχοποιούν μια συγκεκριμένη βιολογική διεργασία με μεγάλη εκλεκτικότητα και όσον το δυνατόν μεγαλύτερη ευαισθησία, χωρίς να έχουν βλαβερές επιπτώσεις στα υγιή κύτταρα, που περιβάλλουν τον όγκο.

Έτσι ακριβώς, στηριζόμενη στις βασικές αυτές αρχές, η θεραπευτική Πυρηνική Ιατρική, μπαίνει σε μια καινούργια εποχή, αυτή της στοχευμένης Ραδιοφαρμακοθεραπευτικής έχοντας ως πρώτο εκπρόσωπο σε αυτήν την προσπάθεια το  $^{223}\text{RaCl}_2$  , το οποίο εκμεταλλευόμενο απλά και μόνο τη χημική συγγένεια με το ασβέστιο και χωρίς κάποιο μηχανισμό πρόσληψης ως στόχο(κάτι ανάλογο με το  $^{201}\text{Tl}$  και του καλίου), μεταφέρει το θεραπευτικό Ρ/φ στα καρκινικά κύτταρα. Με την απενοχοποίηση της α-ακτινοβολίας ανοίγει ένας ολόκληρος καινούργιος τομέας, εξαιρετικά αποτελεσματικών Ραδιοφαρμάκων για την αντιμετώπιση του καρκίνου.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Sgouros G. MIRD SNMMI COMMITTEE 2015. Radiobiology and Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy with Alpha-Particle Emitters
2. Goodhead DT, Munson RJ, Thacker J, Cox R. Mutation Inactivation of Cultured Mammalian-Cells Exposed to Beams of Accelerated Heavy-Ions , Biophysical Interpretation. *Int J Radiat Biol*,1980;37:135-167
3. Garrett JT, Arteaga CL. Resistance to HER2 directed antibodies and tyrosine kinase inhibitors: Mechanisms and clinical implications. *Cancer Biol Ther* 2011;1:793-800
4. Downward J. Targeting RAF, trials and tribulations *Nat Med* 2011;17:286-288
5. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2010;Feb:51:311-328
6. Barendsen GW, Koot CJ, van Kerson GR, Bewley DK, Field SB, Parnell CJ. The effect of oxygen on the impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. *Int J Radiant Biol*.1966;10:317-327
7. Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, et al. Targeted alpha-particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood* 2002;100:1233-1239
8. Jurcic JG, McDevitt MR, Sgouros G et al. Targeted alpha-particle immunotherapy for myeloid leukemia .*Blood* 1997;90:2245-2245
9. 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
10. Xofigo, Πληροφορίες Προϊόντος ,Bayer Ελλάς 2016
  11. Howell RW, Rao DV, Hou DY, Narra VR, Sastry KS. The question of relative biological effectiveness and quality factor for auger emitters incorporated into proliferating mammalian cells. *Radiat Res*.1991;128:282-292
  12. Roots R, Cleaver JE, Tobiaw CA, et al. Impaired repair capacity of DNA breaks induced in mammalian cellular DNA by accelerated heavy ions . *Radiat Res*. 1979;78:38-49
  13. Fillingham J,Keogh MC, Krogan NJ. Gamma H2AX and its role in DNA double-strand break repair.. *Biochem Cell Biol* .2006;84:568-577
  14. Leatherhow EL, Harper JV, Cucinotta FA, et al. *Int J Radiat Biol*.2006;82:111-118
  15. Adams GP, Shaller CC, Chappell LL, et al. Delivery of the alpha – emitting radioisotope bismuth-213 to solid tumors via single chain Fv and diabody molecules. *Nucl Med Biol* 2000;27:339-346
  16. Kriegs M, Kasten –Pisula U, Rieckmann T, et al. The epidermal growth factor receptor modulates DNA double-strand break repair by regulating non-homologous end-joining. *DNA Repair* 2010;9:889-897
  17. Myllynen L, Rieckmann T, Dahm-Daphi J, et al. In tumor regulation of DNA double strand break repair through EGF receptor involves both NHEJ and HR and is independent of p53 and K-Ras status. *Radiother Oncol* 2011;101:147-151
  18. Neti PVSV, Howell RW. Biological Response to Nonuniform Distributions of  $^{210}\text{Po}$  in Multicenter Clusters. *Radiat Res*.2007;168:332-340

19. Brown A, Suit H. The centenary of the discovery of the Bragg peak. *Radiother Oncol.* 2004;73:265-268
20. Lieber MR. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annu Rev Biochem* ,2010; 79:181-211
21. Hall EJ, Giaccia AJ. Ovid Technologies Inc. *Radiobiology for Radiologist*,6<sup>th</sup> ed.;Lippincott Williams& Wilkins: Philadelphia, PA,USA,2006;p.456
22. Nakano T, Suzuki Y, Ohno T. Carbon beam therapy overcomes the radiation resistance of uterine cervical cancer originating from hypoxia. *Clin Cancer Res* . 2006;12:2185-2190
23. Fyles A, Milosevic M, Hedley D, et al. Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *J Clin Oncol.*2002;20:680-687
24. Semetza GL. Targeting the hypoxia-inducible factor -1 for cancer therapy . *Nat Rev Cancer* 2003;3:721-732
- 25.Κανονισμός Ακτινοπροστασίας,Υπ.Απ. 1014(ΦΟΡ)94, ΦΕΚ 216Β /ο6-03-2001
26. Xofigo ,Product Monograph , Bayer Canada, 2013
27. Alpha Particle Emitter Radiolabeled Antibody for Metastatic Cancer: What Can We Learn from Heavy Ion Beam Radiobiology? *Antibodies* 2012;1:124-148
28. Prostate.net.Prostate cancer statistics. <http://www.prostate.net/prostate-cancer-statistics/>.
29. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079-1092

30. Srigley JR, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et. Al. Prognostic and predictive factors in prostate cancer: historical perspectives and recent international consensus initiatives. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:8-19
31. Srigley JR, Humphrey PA, Amin M. Protocols for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. College of American Pathologists(*website*),October 2009
32. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol.* 2011;186:790-797
33. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-1290
34. Iczkowski KA, Bostwick DG. Prostate biopsy interpretation. Current concepts,1999. *Urol Clin North Am* 1999;26:435-452
35. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes & Development* 1998;14:2410-2434
36. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer-Principles & Practice of Oncology, 10<sup>th</sup> edition, 2015;67:923-930
37. Marcel M, et al. Cancer invasion and metastasis : interacting ecosystems. *Virchow Arch* ,2009;454:599-622
38. Sprenger CC, et al. Extracellular influences on tumor angiogenesis in the aged host. *BJC* ,2008;98:250-255
39. Blum R, et al. Molecular signatures of prostate stem cells reveal novel signaling pathways and provide insights into prostate cancer. *PLoS ONE* , 20 09;4(5): e5722

40. Rosser CJ, et al. Molecular fingerprinting of radiation resistant tumors  
Can we apprehend and rehabilitate the suspects? *BMC Cancer*  
2009;9(225):1-10
41. Klein E, et al. Overview of treatment for clinically localized prostate  
cancer. *website:uptodate.com*
42. Dawson NA, et al. Overview of treatment for advanced prostate  
cancer. *website:uptodate.com*
43. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation  
therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory  
from the American Heart Association, American Cancer Society ,and  
American Urological Association : endorsed by the American Society  
for American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin*  
2010;60:194-201
44. Bolla M, van Tienhoven G, et al. Concomitant and adjuvant androgen  
deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally  
advanced prostate cancer :6 months versus 3 years ADT-Results of the  
randomized EORTC Phase III trial 22961. *J Clin Oncol* 2007;25:5014
45. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, et al. Biologically effective dose  
values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and  
2006;64:527-533
46. Conteduca V, Di Lorenzo G, et al. The cardiovascular risk of  
gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer :  
an unresolved controversy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:42-51
47. Trachtenberg J, Harper N, Pont A. Ketoconazole : a novel and rapid  
treatment for advanced prostatic cancer. *J Urol* 1983;130:152-153
48. Petrylak DP, Tangen CM, et al. Docetaxel and estramustine compared  
with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate

- cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520
49. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone and prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512
50. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154
51. 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
52. 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
53. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, et al. Denosumab : mechanism of action and clinical outcomes. *Intl J Clin Pract* 2012;66:1139-1146
54. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422
55. Nilson S, Larsen RH, Fossa SD, et al First clinical experience with alpha-emitting-223 in the treatment of skeletal metastases .*Clin Cancer Res.*2005;11:4451-4459
56. Henriksen G, Breistol K, Bruland OS, Fodstad O, Larsen RH. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting(223)Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res.* 2002;62:3120-3125



57. Hobbs RF, Song H, Huso DL, Sundel MH, Sgouros G. A nephron-based model of the kidneys for macro-to-micro alpha-particle dosimetry. *Phys Med Biol*. 2012 Jul 7;57(13):4403-24
58. Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, Bolch WE, Aksnes AK, Ramdahl T, et al. A bone marrow toxicity model for  $(2)(2)(3)\text{Ra}$  alpha-emitter radiopharmaceutical therapy. *Phys Med Biol* 2012; May 21;57(10):3207-22.
59. Watchmann CJ, Jokish DW, Patton PW, Rajon da, Sgouros G, Bolch WE. Absorbed fractions for alpha-particles in tissues of trabecular bone: Considerations of marrow cellularity within the ICRP reference male. *J Nucl Med*. 2005;46:1171-1185
60. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer :data from Southwest Oncology Group Trial 9346(INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-3990
61. Watchmann CJ, Jokish DW, Patton PW, Rajon da, Sgouros G, Bolch WE. Absorbed fractions for alpha-particles in tissues of trabecular bone: Considerations of marrow cellularity within the ICRP referene male. *J Nucl Med*. 2005;46:1171-1185
62. Sgouros G et al. MIRD Pamphlet No. 2. Radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2010;51:311-328
63. Fisher DR, Sgouros G. Dosimetry of radium-223 and progeny; Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium; 1999; Schlafke-Stelson, and E.E. Watson, eds, ORISE 99-

0164::375-391,Oak Ridge Institute for Science and Education, Oak Ridge, Tennessee

64. Neeta Pandit-Taskar, Larson S, and Carrasquillo J, et al. Bone-Seeking Radiopharmaceuticals for Treatment of Osseous Metastases, Part 1, Therapy with  $^{223}\text{Ra}$ -Dichloride, *JOURNAL NUCLEAR MEDICINE*, February 2014; Vol. 55, No. 2

