

Systémová radioterapie metastatického karcinomu prostaty s kostním postižením

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Kastračně rezistentní karcinom prostaty je komplexní onemocnění, jehož léčba vyžaduje multidisciplinární přístup a využití různých léčebných postupů, ideálně v jejich kombinaci. Symptomatické kostní metastázy lze efektivně ovlivnit také aplikací systémových beta zářičů (stroncium-89 a samarium-153) nebo lokalizovanou zevní radioterapií. Nejnověji je k dispozici alfa zářič radium-223, který na rozdíl od předchozích, ve srovnání s placebem prodloužil celkové přežití pacientů s kostními metastázami. Bezpečnostní profil radia-223 je velmi příznivý s minimálním rizikem závažných hematologických komplikací. Celkem šest aplikací probíhá ambulantně s pozitivním efektem na kvalitu života a s minimálními omezeními v běžném životě pacienta a jeho okolí.

Klíčová slova: kastračně rezistentní karcinom prostaty, systémová radioterapie, radium-223.

Systemic radiotherapy for prostate cancer with bone metastases

Castration-resistant prostate cancer is a complex disease, treatment requires a multidisciplinary approach and use of various modalities, ideally in their combination. Symptomatic bone metastases can be also effectively managed by administration of systemic beta emitters (strontium-89 and samarium-153) or localized external beam radiotherapy. Most recently, an alpha emitter radium-223 has been introduced with a positive impact on increased overall survival of patients with bone metastases. Safety profile of radium-223 is very favorable with a minimal risk of serious hematologic complications. Six intravenous injections are administered on an outpatient basis with a positive effect on the quality of life and with minimal restrictions with regard to the patient's and his family's daily life.

Key words: castration-resistant prostate cancer, systemic radiotherapy, radium-223.

Úvod

Kostní metastázy jsou nejčastějším místem vzdálené diseminace karcinomu prostaty (KP). Zatímco v době diagnózy má postižení skeletu přibližně 3–5% pacientů, ve stadiu kastrační rezistence jsou kostní metastázy přítomny až u 90% mužů (1). Během relativně krátké střední doby sledování (2,2 let) nastanou komplikace spojené s postižením skeletu (skeletal-related event – SRE) u téměř poloviny pacientů s primárními kostními metastázami. Během léčby KP se kostní postižení objeví u dalších 10–15% pacientů. Pětileté celkové přežití mužů s kostními metastázami proti případům bez postižení skeletu je výrazně nižší (56 vs. 3%). Pouze 1% pacientů s metastázami a SRE pře-

žívá déle než pět let (2). Léčba metastatického KP spočívá v trvalé kastrační léčbě, event. doplněné o antiandrogeny a v případě kostních metastáz v pravidelné aplikaci bisfosfonátů nebo denosumabu. Při další biochemické, radiografické nebo klinické progresi vstupuje onemocnění do stadia kastračně rezistentního KP (KRKP) a první volbou je většinou podání docetaxelu. V poslední době je možné také volit nové hormonální léky (abirateron, enzalutamid). Většina pacientů s kostními metastázami má bolesti, které je možné řešit různými kombinacemi analgetik, paliativní zevní radioterapií (RT) (v případě lokalizovaných bolestí) nebo podáním systémových radiofarmak (3). Intravenózní aplikace zářičů beta (stroncium-89 a samarium-153)

je v současnosti využívána jen velmi omezeně, protože nebyl prokázán vliv léčby na přežití pacientů s metastatickým KRKP. Nedávno byl schválen pro léčbu KRKP nový alfa zářič radium-223, který mimo další sledované parametry také prodloužil celkové přežití pacientů ve srovnání s placebem (4). Tento přehledový článek se zabývá historickými aspekty systémové RT, současnými možnostmi využití radiofarmak u KRKP a výzkumem, který v této oblasti aktuálně probíhá.

Historie systémové radioterapie

V sedmdesátých letech minulého století byl pro léčbu bolestivých kostních metastáz používán radioaktivní fosfor-32, který má přirozenou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU, otakar.capoun@seznam.cz

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Urol. praxi 2016; 17(3): 111–116

Článek přijat redakcí: 29. 3. 2016

Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2016

afinitu ke kostní tkáni. V léčbě metastatického KRKP byla využívána intravenózní aplikace, ačkoliv pozdější studie prokázaly i srovnatelnou účinnost perorálního podávání. Hlavním nežádoucím účinkem léčby radioaktivním fosforem byla myelotoxicita s reverzibilní pancytopenií. Fosfor-32 je nyní v Evropě využíván zcela výjimečně, hlavní výhodou je jeho cena a možnost tabletové léčby (5). Toto radiofarmakum bylo tedy záhy nahrazeno další látkou s přirozenou vazbou na kostní tkáň, stronciem-89. Stroncium-89 je čistý zářič beta s poločasem rozpadu 50,5 dní. Průměrný dosah záření v měkkých tkáních je 2,4 mm. V roce 1993 byl schválen americkým úřadem Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu bolestivých kostních metastáz. Po intravenózní injekci je 20–80 % podané dávky navázáno na kostní tkáň, s desetinasobnou afinitou k nádoru ve srovnání se zdravou kostní hmotou. Několik randomizovaných studií hodnotilo účinnost stroncia-89 na úlevu od bolesti, kvalitu života, spotřebu analgetik a změnu hladiny biomarkerů. Kompletní úleva od bolestí byla popsána u 8–77 % pacientů s KP (průměr 32 %). Částečná úleva nastala v průměru u dalších 44 % mužů. Doba do nástupu efektu od zahájení léčby se pohybovala mezi čtyřmi a 28 dny, průměrná doba trvání odpovědi na léčbu byla 15 měsíců. Spotřeba analgetik poklesla o 71 až 81 %. Je nutné zmínit, že existují pouze omezené informace o vlivu stroncia-89 na celkové přežití. V jedné studii fáze I/II byla pravděpodobnost přežití ve dvou letech od zahájení léčby vyšší ve skupině se stronciem-89 proti placebu (46 vs. 4 %; $p < 0,05$), zatímco v jiných studiích tento trend potvrzen nebyl (6). V roce 2016 je v České republice stroncium-89 dostupné ve formě chloridu strontnatého jako doplněk a alternativa terapie ozařováním z vnějšího zdroje pro paliativní léčbu bolestí způsobených sekundárními kostními metastázami při karcinomu prostaty ve stadiu KRKP. Podává se v dávce 150 MBq, v případě efektu je možné opakovat podání nejdříve za tři měsíce. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří pancytopenie, včetně vážné trombocytopenie nebo leukopenie, a přechodné zhoršení bolestí.

V roce 1990 obdrželo FDA schválení pro léčbu kostních metastáz radiofarmakum samarium-153. V chelátované formě se rychle váže na hydroxyapatit v kostní hmotě s pětinasobnou afinitou k nádorové tkáni ve srovnání se zdravou kostí. Eliminace radiofarmaka probíhá hlavně

přes ledviny s kompletním vyloučením během šesti hodin. Byly publikovány četné randomizované studie kontrolované placebem, které prokázaly efekt samaria-153 na úlevu od bolesti a zlepšení kvality života. Alespoň částečná úleva od bolesti nastane u 72–89 % pacientů. Trombocytopenie je nejčastějším nežádoucím účinkem, který může nastat až u 44 % případů. Myelotoxicita stupně tři a více však byla popsána u méně než 5 % pacientů. Vliv samaria-153 na přežití pacientů nebyl dostatečně studován, v ojedinělých klinických zkouškách však k významnému prodloužení přežití ve srovnání s placebem nedošlo (6). Studie kombinující podání samaria-153 s chemoterapií proběhly v éře docetaxelu, nicméně počet pacientů v těchto studiích je velmi malý (cca 30 mužů) a nebyly kontrolovány placebem. Pokles v hladině PSA o více než 50 % nastal u 40–80 % pacientů, střední doba do radiografické progresy byla 7,0–9,1 měsíců a celkové přežití bylo 14,3–19,9 měsíců (7, 8). V roce 2016 je v České republice samarium-153 dostupné v chelátované formě (samarium-153-lexidronamum pentanatricum) a je indikováno pro zmírnění bolesti v kostech u pacientů s mnohočetnými bolestivými osteoblastickými kostními metastázami, které při scintigrafii vychytávají techneciem (99mTc) značené bisfosfonáty. Tyto metastázy by měly být potvrzeny před zahájením léčby. Doporučená dávka je 37 MBq/kg tělesné hmotnosti. Úleva od bolesti nastává zpravidla jeden týden po aplikaci léčiva. Léčebná odpověď přetrvává až čtyři měsíce. Minimální interval mezi jednotlivými aplikacemi je osm týdnů. V průběhu léčby je nutné po dobu osmi týdnů pravidelně kontrolovat krevní obraz (první kontrola cca dva týdny po aplikaci). U pacientů s obstrukcí dolních močových cest nebo močovou inkontinencí je nutné před aplikací zavést permanentní močový katétr (9).

Další radiofarmakum (rhenium-186) není v České republice pro léčbu KRKP k dispozici, jeho vlastnosti jsou spolu s dalšími léčivy uvedeny v tabulce 1.

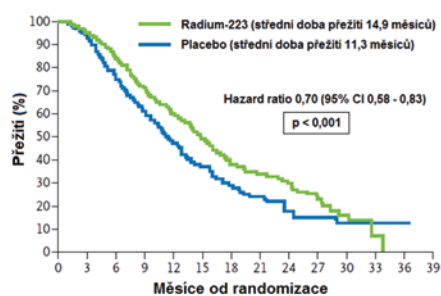
Tab. 1. Fyzikální vlastnosti jednotlivých radiofarmak

Radiofarmakum	Poločas rozpadu	Energie beta záření – maximum (průměr)	Energie alfa záření – průměr	Energie gama záření – průměr	Maximální penetrace tkání
Fosfor-32	14,3 dní	1,71 (0,69) MeV	-	-	8,0 mm
Stroncium-89	50,5 dní	1,46 (0,58) MeV	-	-	5,5 mm
Samarium-153	1,9 dne	0,81 (0,22) MeV	-	103 keV	2,5 mm
Rhenium-186	3,8 dní	1,07 (0,35) MeV	-	137 keV	4,5 mm
Radium-223	11,4 dní	-	5,78 MeV	154 keV	< 0,1 mm

Radium-223 – metabolismus, farmakokinetika a časné klinické studie

Radium bylo objeveno manželi Curieovými v roce 1898. Radium-223 se přeměňuje na radon-219 a poté na polonium-215, polonium-211, bismut-211, thalium-207 a nakonec na stabilní olovo. Většina energie je emitována ve formě záření alfa o maximální energii 5,78 MeV. Malé množství záření gamma (154 keV) je přítomné jen po minimální časový úsek. Radium-223 je podáváno intravenózně v ambulantních podmínkách ve formě komplexní kalciové soli. Jako kalcimimetikum je selektivně koncentrováno v oblastech osteoblastické aktivity, ve kterých dochází k jeho mineralizaci do kostní hmoty. Po nitrožilním podání je 25 % dávky radia-223 absorbováno v kostní tkáni, zatímco 45 % je eliminováno přes gastrointestinální trakt. Dosah záření v měkkých tkáních je méně než 100 µm, což odpovídá méně než deseti průměrně velkým buňkám. Proti zářičům beta je tak poškození okolních tkání výrazně nižší. Kostní matrix a kostní dřev absorbují nejvyšší dávku alfa záření, z čehož vyplývá, že nejčastější nežádoucí účinky zahrnují myelosupresi s útlumem všech linií krvetvorby. Vzhledem k relativně krátkému poločasu rozpadu radia-223 (11,4 dní) je většina nežádoucích účinků reverzibilních bez nutnosti další intervence. Důležitá je také informace, že radium-223 není ve vyšší míře vylučováno ledvinami, tedy není nutná úprava dávky s ohledem na renální funkce (10). Na preklinickém myším modelu byl prokázán benefit podání radia-223 oproti placebu s ohledem na vznik paralýzy při metastázách v osovém skeletu. Ve studii fáze I bylo celkem 25 pacientů s kostními metastázami karcinomu prostaty nebo prsu léčeno pěti různými dávkami radia-223. U více než poloviny (56 %) přetrvávala úleva od bolestí po osmi týdnech od zahájení léčby. U diagnózy KP navíc došlo ke snížení hladiny ALP celkem v 52,1 % případů. Do studie fáze II bylo celkem 64 pacientů s KRKP randomizováno k léčbě radium-223 nebo placebem (11). Všichni pacienti byli předléčení zevní

Obr. 1. Celkové přežití pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty ve studii ALSYMPCA (4)



RT, žádnému ale nebyla podána chemoterapie. Radium-223 oddálilo dobu do první SRE o tři týdny (14 vs. 11 týdnů), došlo k významnému poklesu hladiny ALP (65,6 vs. 9,3 %) a prodloužení doby do progresu PSA. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily neutropenie (třetí stupeň u 4 % pacientů) a anémie (třetí stupeň u 3 % pacientů). Střední doba přežití pacientů léčených radiem-223 byla delší ve srovnání s placebem (65,3 vs. 46,4 týdnů; $p = 0,066$). Tyto výsledky vedly k naplánování rozsáhlé multicentrické placebem kontrolované studie fáze III.

Radium-223 a studie ALSYMPCA

Na základě přechodných výsledků byla v letech 2008–2011 provedena studie fáze III ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients), která randomizovala celkem 921 pacientů s metastatickým KRKP v poměru 2 : 1 k podání celkem šesti intravenózních aplikací radia-223 (50 kBq/kg/ 1 aplikace) nebo placeba (4). Je vhodné zmínit, že celkem 33 pacientů bylo zařazeno také v chomutovské nemocnici pod vedením primáře Aleše Chodackiho, který je uveden jako jeden z hlavních autorů prestižní publikace. Zařazeni byli pacienti s KRKP, kteří měli nejméně dvě kostní metastázy bez přítomnosti viscerálních metastáz. Celkem 57 % pacientů bylo předléčeno docetaxelem. Všichni pacienti museli mít symptomatické onemocnění s pravidelným užíváním analgetik nebo aplikací paliativní zevní RT krátce před zahájením studie. U všech pacientů také byly zaznamenány hladina PSA ≥ 5 ng/ml s potvrzenou biochemickou progresí, dobrý výkonnostní stav a dobré hematologické, renální a jaterní testy. Celkem 58 % pacientům bylo podáno všech šest injekcí studijní látky nebo placeba. Průběžná analýza byla provedena při zaznamenaných 314 úmrtí, v aktualizované analýze byla střední doba celkového přežití delší ve skupině s radiem-223

(14,9 vs. 11,3 měsíců; $p < 0,001$) (obrázek 1). Ve skupině s alfaradinem zemřelo během střední doby sledování méně pacientů ve srovnání s placebem (54 vs. 64 %), relativní snížení rizika úmrtí ve skupině s alfaradinem dosáhlo 30 %.

Radium-223 také významně prodloužilo dobu do vzniku první symptomatické SRE (střední doba 15,6 vs. 9,8 měsíců; $p < 0,001$) a dobu do vzestupu ALP nebo PSA. Ve skupině s radiem-223 došlo také ke statisticky signifikantnímu snížení hladiny ALP ($p < 0,001$), a také k častějšímu snížení hladiny PSA ve 12. týdnu studie (16 vs. 6 %; $p < 0,001$). Četnost nežádoucích účinků stupně 3–4 byla mírně nižší u pacientů léčených radiem-223 (56 vs. 62 %), včetně závažných nežádoucích účinků (47 vs. 60 %). Febrilní neutropenie byla zaznamenána u jednoho pacienta ve skupině s radiem-223 a u jednoho pacienta ve skupině s placebem. Zlepšení kvality života o nejméně 10 bodů podle standardizovaného dotazníku bylo také výraznější ve skupině s radiem-223 (25 vs. 16 %; $p = 0,02$). Autoři závěrem uvádí, že excelentní bezpečnostní profil a nepřekrývající se mechanismus účinku radia-223 činí tento preparát vhodný také pro užití v sekvenci s novými léky určenými pro léčbu KRKP.

Radium-223 – další klinická data

Na kongresu ASCO GU byly v roce 2015 prezentovány výsledky třiletého rozšířeného sledování nežádoucích účinků u pacientů ze studie ALSYMPCA (12). Hematologické komplikace třetího nebo čtvrtého stupně nastaly pouze u 10 z 600 (1,6 %) pacientů léčených radiem-223. Z ostatních nežádoucích účinků vyššího stupně se pouze u jednoho pacienta objevily průjmy. Nebyly hlášeny případy hematologických malignit nebo primárních kostních nádorů. Celkem čtyři pacienti (< 1 %) zemřeli během sledování na komplikace, které mohly být spojeny s předchozí léčbou alfaradinem (plicní embolie, pneumonie, multiorgánové selhání, cévní mozková příhoda). Autoři uzavírají, že léčba radiem-223 je dobře tolerována a je bez-

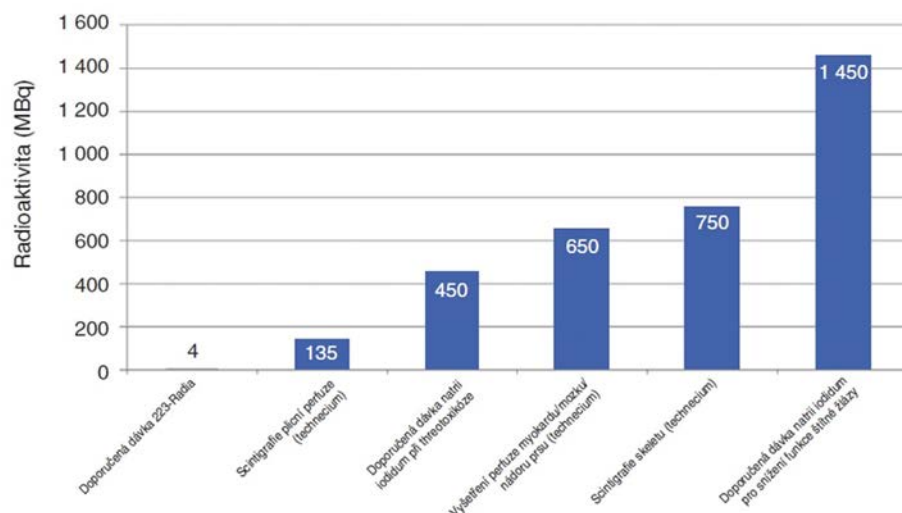
pečná i v dlouhodobém sledování. Také výsledky programu rozšířeného přístupu v USA odpovídají dobrému bezpečnostnímu profilu léčby radiem-223 (13). Zařazeno bylo celkem 184 pacientů, z nichž řada byla předléčena abirateronem (65 %), enzalutamidem (32 %) nebo cabazitaxelem (18 %). Protokol nebyl kontrolován placebem. Střední doba celkového přežití dosáhla 17 měsíců, během relativně kratšího sledování nastaly ve srovnání se studií ALSYMPCA kostní komplikace u méně pacientů (10 vs. 33 %) a méně častěji byla využita paliativní zevní RT (7 vs. 30 %). Během podávání léčby u naprosté většiny pacientů nedošlo ke zhoršení výkonnostního stavu. Na stejném kongresu byl také ohlášen protokol studie ERA223, která bude hodnotit podání radia-223 a abirateron acetátu u pacientů s asymptomatickým nebo minimálně symptomatickým KRKP bez předchozí chemoterapie. Radium-223 bude kontrolováno placebem a primární cíl bude interval bez vzniku symptomatické SRE (14). Letos byly zveřejněny také výsledky první studie fáze I/II, ve které bylo celkem 44 pacientům podáno radium-223 znovu po ukončení studie ALSYMPCA (15). U všech pacientů muselo být aplikováno všech šest injekcí a muselo dojít k radiografické nebo klinické progresi po předchozí léčbě. Dvě třetiny mužů dokončilo druhou aplikaci šesti injekcí a přitom profil nežádoucích účinků vyšších stupňů byl opět srovnatelný s původní registrační studií. Radiografická progresie nastala u 13 pacientů, z nichž pouze jeden měl potvrzenou progresi kostních metastáz, u ostatních došlo k progresi metastáz mimo skelet. Jako poslední zmíníme opět letošní prezentaci průběžných výsledků studie eRADicAte, která hodnotí léčbu abirateronem s radiem-223 u pacientů s KRKP a symptomatickými kostními metastázami (16). Primárním cílem studie je zhodnocení účinnosti kombinované léčby. Celkem 30 pacientů z 36 dokončilo aplikaci všech šesti injekcí radia-223. U většiny pacientů došlo k signifikantní úlevě od bolesti a zlepšení kvality života. Výkonnostní

Tab. 2. Výběr studií s radiem-223 u kastročně rezistentního karcinomu prostaty

	Fáze	Počet pacientů	Kombinace	Symptomy	Primární cíl
NCT02463799	II	34	Sipuleucel-T	+/-	imunitní odpověď
PARABO	-	300	-	+	úleva od bolesti
ERA 223	II		placebo	+/-	interval bez kostní příhody
RAND*	II	106	IAB	-	interval do PSA > 5 ng/ml
NCT02225704	II	44	enzalutamid	+/-	hodnocení bezpečnosti
PEACE III	III	560	enzalutamid	+/-	doba do radiografické progresie
NCT01106352	I/II	63	docetaxel	+/-	limit dávky, bezpečnost

IAB – intermitentní androgenní blokáda; KRKP – kastročně rezistentní karcinom prostaty; KP – karcinom prostaty; * indikuje ne-metastatický hormonálně senzitivní KP

Obr. 2. Hrubé porovnání radioaktivity používaných radiofarmak (17)



stav většiny pacientů byl během léčby neměnný. Výčet možných kombinací a klinických scénářů použití radia-223 je rozsáhlý, v tabulce 2 přinášíme přehled aktuálně probíhajících studií podle registru www.clinicaltrials.gov.

Léčba radiumem-223 v České republice

Od roku 2014 je radium-223 k dispozici také v České republice pro léčbu dospělých mužů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. Uzlíkové metastázy do velikosti 3 cm jsou přípustné. Přípravek je podáván ve formě pomalé intravenózní injekce v dávce o aktivitě 50 kBq/kg tělesné hmotnosti ve 4týdenních intervalech, celkem je podáváno

šest injekcí přípravku. Aplikace probíhá na ambulantním pracovišti nukleární medicíny na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu komplexního onkologického centra. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Na začátku léčby a před každou další dávkou přípravku musí být provedeno hematologické vyšetření, před prvním podáním by měl být absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a hemoglobin $\geq 10,0$ g/dl. Vzhledem k tomu, že se radium-223 vylučuje stolicí, je nutné pečlivě zvážit aplikaci u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Během léčby by mělo být přerušeno podávání přípravků s vitamínem D, vápníkem a fosfáty. Příznivý profil nežádoucích účinků byl komentován v předchozích kapitolách, nejčás-

těji pozorované nežádoucí účinky ($\geq 10\%$) byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie. Ačkoliv se jedná o alfa zářič, s rozpadem je spojeno i gama a beta záření. V porovnání se scintigrafii skeletu nebo podáním radiojodu při léčbě tyreotoxikózy je míra radioaktivity při aplikaci radia-223 minimální (obrázek 2). Většina aplikovaného radia-223 se vyloučí močí a stolicí během prvních dvou dnů, doporučuje se tedy zvýšená osobní hygiena, používání mýdla při umývání rukou a dvojitá spláchnutí po použití toalety. Blízký kontakt pacienta se zdravotníky a rodinnými příslušníky včetně těhotných žen je bezpečný (17).

Závěr

Léčba radiumem-223 je bezpečná s velmi příznivým profilem nežádoucích účinků. Jako jediné systémové radiofarmakum také prodloužil celkové přežití pacientů s metastatickým KRP. Jiný mechanismus účinku s možným synergistickým působením činí tento lék ideálním pro kombinovanou nebo sekvenční aplikaci s jinými systémovými modalitami (chemoterapie, nové hormonální léky, imunoterapie). Kompletní léčba sestává z podání šesti injekcí, což v celkovém součtu ve srovnání s jinými dlouhodobými režimy může přinést i ekonomickou úsporu. Je proto nutné, aby bylo radium-223 zařazeno jako standardní možnost léčby KRP při rozhodování multidisciplinárního uroonkologického týmu.

Tento článek byl podpořen společností Bayer s.r.o.

Autor přednáší a je konzultantem pro společnosti Janssen, Astellas, Sanofi a Bayer.

LITERATURA

- Lien LM, Tvedt B, Heinrich D. Treatment of castration-resistant prostate cancer and bone metastases with radium-223 dichloride. *Int J Urol Nurs*. 2015; 9(1): 3–13.
- Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol*. 2010; 184(1): 162–167.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 65(2): 467–479.
- 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.
- Montebello JF, Hartson-Eaton M. The palliation of osseous metastasis with ^{32}P or ^{89}Sr compared with external beam and hemibody irradiation: a historical perspective. *Cancer Invest* 1989; 7: 139–160.
- Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer Lett*. 2012; 323(2): 135–146.
- Autio KA, Pandit-Taskar N, Carrasquillo JA, et al. Repetitive-dosed docetaxel and ^{153}Sm -EDTMP as an antitumor

strategy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer*. 2013; 119(17): 3186–3194.

- Borsò E, Boni G, Pastina I, et al. Safety and antitumor efficacy of $(^{153}Sm-EDTMP)$ and docetaxel administered sequentially to patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2014; 35(1): 88–94.
- Quadratmet INJ SOL 2–4.0 GB. Souhrn údajů o přípravku [online] [cit.2016–03–26]. Dostupný na WWW: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf.
- Yeku O, Slovin SF. Metabolism and pharmacokinetics of radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(5): 843–849.
- Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 587–594.
- Parker C, Vogelzang NJ, Sartor O, et al. 3-Year Safety Follow-up of Radium-223 Dichloride in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases From ALSYMPCA. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 195).
- Vogelzang NJ, Fernandez DC, Morris MJ, et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP).

J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 247).

- Smith MR, Parker C, Tombal BF, et al. ERA 223: A phase 3 trial of radium-223 dichloride (Ra-223) in combination with abiraterone acetate (abiraterone) and prednisone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients (pts) with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr TPS5082).
- Sartor AO, Heinrich D, Mariados N, et al. Radium-223 (Ra-223) re-treatment (Re-tx): First experience from an international, multicenter, prospective study in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (mCRPC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 25; abstr 197).
- Shore ND, Turtone RF, Mariados NF. Open-label phase II study evaluating the efficacy of concurrent administration of radium Ra 223 dichloride (Ra-223) and abiraterone acetate (AA) in men with castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with symptomatic bone metastases. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 25; abstr 177).
- Kubinyi J. Bezpečnost při kontaktu s pacienty po aplikaci 223-Radia. Vklad do Českého vydání THE LANCET Oncology/ročník 14/ číslo 4 / listopad 2015.