

Csontáttétek célzott kezelése prosztatarákban

Géczi Lajos¹, Sinkovics István²

Országos Onkológiai Intézet, ¹Kemoterápia „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, ²Nukleáris Medicina Osztály, Budapest

A prosztatarák a férfiak egyik leggyakoribb rosszindulatú daganatos betegsége, és vezető szerepet játszik a férfiak rákhalálózásában. Az áttétes prosztatarák 85-90%-ában csontáttét igazolható. A kasztrációrezisztens prosztatarák csontáttéteinek új kezelési lehetősége a denosumab monoklonális antitest és az Ra-223-klorid (²²³RaCl₂) izotóp alkalmazása. Közleményünk a csontáttétek kezelési lehetőségeit foglalja össze, kiemelve a denosumab és Ra-223-klorid (²²³RaCl₂) izotóppal kapcsolatos új eredményeket, a regisztrációs fázis III vizsgálat alapján. A közlemény aktualitását a finanszírozás várható változása adja. Magyar Onkológia 58:199–203, 2014

Kulcsszavak: prosztatarák, csontáttét, célzott kezelés, radioizotóp-kezelés

Prostate cancer is one of the most common cancers in men. In case of metastatic disease, bone manifestation is presented in 85-90% of the patients. The new targeted treatments are the denosumab RANK-ligand monoclonal antibody and Ra-223-chloride radioisotope therapy. This paper summarizes the treatment possibilities of bone metastasis and presents the results of phase III trials of denosumab and Ra-223-chloride. The upcoming change in financial support underlines the actuality of this paper.

Géczi L, Sinkovics I. Bone targeted treatment in prostate cancer. Hungarian Oncology 58:199–203, 2014

Keywords: prostate cancer, bone metastases, targeted therapy, radioisotope treatment

Levelezési cím: Dr. Géczi Lajos, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
Tel.: 06/1-224-860, e-mail: gelajos@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2014. június 15. • Elfogadva: 2014. augusztus 2.

BEVEZETÉS

A prosztaták a fejlett nyugati országokban és hazánkban is jelentős népegészségügyi probléma, a férfiakat érintő leggyakoribb rák. A becslések szerint 2008-ban Európában 382 000 eset fordult elő. Az EU-ban a férfiak körében a mortalitás 30,6/100 000 fő/év; 2008-ban Európában csaknem 90 000 haláleset fordult elő, így a férfiak között ez volt a harmadik leggyakoribb rák miatti halálok (1). Magyarországon 2010-ben 3406 új esetet regisztráltak és 1000-nél többen halnak meg évente a betegség következményeként (2). Hazánkban (a bőrdaganatokat nem számítva) a prosztaták a tüdőrák után a második leggyakrabban kórosított daganatos betegség, a halálozás tekintetében a tüdőrák, a colorectalis és a szájüregi daganatok után pedig a negyedik. A betegség előrehaladtával csontáttétek alakulnak ki, mely a betegek életminőségét jelentősen rontja. A metasztatikus prosztata-daganat jelenleg még a gyógyíthatatlan betegségek közé tartozik, a kezelés célja jó életminőség mellett a beteg túlélésének a növelése. Az esetek egy részében (10-15%) a prosztaták csak a csontba ad áttétet. Az egyéb szervi manifesztációkkal is együtt járó csontáttétek (85-90%) miatt a kutatások a csontáttétek kialakulásának, progressziójának, kezelésének folyamatára koncentrálnak. A kutatások eredményeként a csontáttétek célzott kezelésének lehetőségei terén jelentős előrelépések születtek. Közleményünkben a denosumab és a Ra-223-klorid csonttal kapcsolatos eseményekre gyakorolt kedvező hatásait foglaljuk össze, kiemelve a Ra-223-klorid túlélésre gyakorolt pozitív hatását. Összefoglalónk aktualitását a finanszírozás várható változása adja.

A CSONTÁTTÉTEK TÜNETEINEK CSÖKKENTÉSE PROSZTATARÁKBAN

A hagyományos hormonális kezelésre már nem reagáló (kasztrációrezisztens prosztaták, CRPC) betegeknél radiológiailag legalább 90%-ban csontáttét mutatható ki. A csontáttéttel kapcsolatos események (fájdalom, csonttörés, gerincvelő-kompresszió) jelentősen rontják a betegek életminőségét. Az áttétes CRPC (mCRPC) okozta fájdalom független prognosztikai változó a halál bekövetkeztét illetően, ezért minden olyan kezelés, amely a fájdalmat csökkenti vagy a csontáttétekre eredményesen hat, a beteg életminőségét javítja és növelheti a túlélést.

Direkt tumorelles hatása révén mCRPC-ban a docetaxel (TAX-327 trial) (3), abirateron (Zytiga, COU-AA-301 trial) (4), enzalutamid (MDV3100, Xtandi) (5) a kontrollcsoporthoz képest javította a túlélést, és tüneti hatása révén csökkent a betegek fájdalma. Hatása a csonttal kapcsolatos eseményekre és komplikációkra nem ismert,

kivéve a COU-AA-301 vizsgálatot. Ebben a vizsgálatban a csonttal kapcsolatos események későbbi megjelenését ismertették (25 vs. 20,3 hónap, $p=0,0001$) (6). A cabazitaxel (Jevtana, TROPIC trial) a kontrollcsoporthoz képest túlélési előnyt jelentett, a fájdalomkontroll azonban azonos volt a két vizsgálati csoportban (7).

Az oszteoklasztokat gátló zoledronsav- (Zometa) kezelés ma már elfogadott a csonttal kapcsolatos események kezelésére (fájdalom, patológiás csonttörés, csontvelő-kompresszió, a radioterápiás vagy a sebészi beavatkozás szükségessége csontelváltozás miatt), de nem hat a PSA-szintre, a betegség általános progressziójára és a túlélésre sem.

A prosztatákos betegek fájdalmas csontáttéteinek palliatív izotópkezelésére a korábbi évtizedek során számos készítményt (^{32}P -foszfát, ^{89}Sr -klorid, ^{153}Sm és ^{90}Y -EDTMP (etilén-diamin-tetrametilén-foszfónát), $^{186,188}\text{Re}$ -HEDP (hidroxietilidén-difoszfónát) is alkalmaztak. A terápiás hatás minden esetben a készítmények β -sugárzásának köszönhető (8). A palliatív fájdalomcsillapító izotópterápia ambulánsan történik, de a betegeknek az izotóp beadását követően az első 4 órát a nukleáris medicina osztályon kell eltölteniük, mivel a beadott izotóp kb. 70%-a a vizelettel ürül ki. A prosztata-daganatos betegek fenti izotópokkal történő kezelése többnyire terminális stádiumban, kiterjedt csont-, és sokszor lágyszöveti érintettség esetén, egyedi elbírálás alapján, a kezelési lehetőségek kimerítését követően történt. A készítmények a betegek 75%-ában alkalmasak a csontáttétek okozta fájdalom akár többhetes csökkentésére, de a kezelés túlélési előnnyel nem jár. A mellékhatások elkerülése érdekében használatukhoz rendezett vese- és hematológiai paraméterek feltétlenül szükségesek (9).

ÚJ TERÁPIÁK AZ ÁTTÉTES PROSZTATARÁK CSONTTÜNETEINEK KEZELÉSÉRE

Denosumab (XGEVA)

A denosumab a RANKL-ligand (RANKL) gátlása révén fejti ki hatását. A RANKL az oszteoklasztsejtek kialakulásának, működésének és túlélésének motorja. Az oszteoklasztsejtek szerepe a csontáttétek kialakulásában egyértelműen igazolt. A daganat és az oszteoklasztsejtek által termelt mediátorok a RANKL-on keresztül egy „ördögi kört” tartanak fenn, mely a további progresszió biológiai alapja. A denosumab egy humán monoklonális antitest, mely specifikusan kötődik a RANKL-hoz, megszakítva a progresszióhoz vezető circulus vitiosust.

A denosumab hatékonyságát csontmetasztázissal járó hormonrezisztens prosztatákban, fázis III, multicentrikus nemzetközi vizsgálatban igazolták. A vizsgálatban 39 ország 342 centruma vett részt. A betegek korábban nem részesülhettek biszfoszfónátkezelésben. A vizsgálá-

ti karon 950 beteg 4 hetente 120 mg denosumab (sc.) és placebo (iv.), a kontrollkaron 951 beteg 4 mg zoledronsav (iv.) és placebo (sc.) kezelésben részesült. Kalcium- és D-vitamin-szupplementáció mindkét karon javasolt volt.

Elsődleges végpontként az első csontesemények megjelenéséig (patológiás törés, sugárterápia, csontsebészeti beavatkozás, gerincvelő-kompresszió) eltelt időt (non-inferior statisztikai elemzés), másodlagos végpontnak az első csontesemények megjelenésétől (szuperior statisztikai elrendezés) a másodlagos csontesemények megjelenéséig eltelt időt tekintették. Az átlagos betegkövetés a vizsgálati és a kontrollkaron 12,2 hónap vs. 11,2 hónap volt. Az első csontesemény megjelenéséig eltelt átlagos idő 20,7 vs. 17,1 hónap volt (HR: 0,82, 95% CI 0,71–0,95). A non-inferior elrendezésben a $p=0,0002$, a szuperior elrendezésben a $p=0,0008$ volt, statisztikailag mindkettő igen jelentős. A denosumab a zoledronsavhoz képest 18%-kal csökkentette az elsődleges csontesemények rizikóját. Az első és az azt követő csontesemények között eltelt időt vizsgálva a denosumab 18%-kal csökkentette a következményes csontesemények kialakulásának rizikóját ($p=0,009$). A betegek túlélésében és a PSA-válaszban nem találtak különbséget. Legjelentősebb mellékhatásoknak az akutfázis-reakciót, az állcsontnekrozist és a hipokalcémiát találták (1. táblázat). Az egyéb mellékha-

1. táblázat. Legfontosabb mellékhatások zoledronsav- vs. denosumabkezelésnél

Mellékhatások	Zoledronsav	Denosumab
Akutfázis-reakció	18%	8%
Állcsontnekrozis	1%	2%
Hipokalcémia	6%	13%

tások közel egyforma gyakoriságúak voltak: anémia, hátfájás, étvágycsökkenés, hányinger, fáradékonyág, székrekedés. A betegek kreatininértéke alapján a zoledronsav esetén a dózist többször kellett módosítani, denosumab esetén a készítmény a vesefunkciótól függetlenül alkalmazható volt (10).

Ra-223-klorid

A Ra-223-klorid ($^{223}\text{RaCl}_2$) izotóp alkalmazása előtt nem volt a csontáttétekre és mikrokörnyezetére specifikusan ható készítmény, mely a beteg csonttal kapcsolatos eseményeit és túlélését mCRPC esetén javította volna.

A $^{223}\text{RaCl}_2$ (Xofigo, Alpharadin) az első, a csontáttétek palliatív izotópkezelésére alkalmas készítmény, amelynek a terápiás hatás az izotópok α -sugárzásával érhető el. Hatóanyaga rádium-223 izotóp (rádium-223-diklorid formá-

jában). Előállítás ^{227}Ac -nitrát oszlopról ioncserélő leválasztással történik. A ^{223}Ra radionuklid, valamint a leányelemei által emittált teljes energia 28,2 MeV, amiből az α -részecskék 95,3%-kal, a β -részecskék 3,6%-kal, a fotonok pedig 1,1%-kal részesednek. A kialakuló citotoxikus terápiás hatás annak köszönhető, hogy az α -részecskék fajlagos ionizációs képessége (LET, linear energy transfer: 80 keV/ μm) 20-szor nagyobb, mint a korábban alkalmazott β -részecskéké. Hatására a daganatos sejtekben kettős DNS-lánckárosodás (törés) alakul ki kb. 100 μm -es (2-10 sejt) távolságon belül. Az alfa-részecskék rövid hatótávolsága ugyanakkor megkíméli a károsodástól a környező egészséges csontrészeket és a csontvelőt (11).

A $^{223}\text{RaCl}_2$ kalciumanalóg. Az intravénás beadást követően gyorsan kiürül a vérből, és a csontba, elsősorban a prosztatarák csontmetasztázisai miatt fokozott oszteoblasztaktivitású csontáttétekbe épül be, a többi pedig kiválasztódik a bélbe. A csontban képez komplexet az ott előforduló hidroxipatit kristállyal. Beadását követően 4 órával a csontfelvétel 44–77% közötti, a metastázisok számától, kiterjedésétől, az oszteoblasztaktivástól függően. A nagyobb oszteoblasztaktivitású, nagyobb anyagcseréjű metastatikus területeken kb. 8-szor nagyobb a ^{223}Ra -felvétel és így a leadott sugárdózis is, mint az egészséges csontban (12).

A $^{223}\text{RaCl}_2$ készítményt a beteg járóbetegként, lassú intravénás injekcióban kapja meg. A beadott aktivitás 3-5 MBq (50 kBq/kg). A $^{223}\text{RaCl}_2$ a szervezetben csak bomlik (felezési ideje 11,43 nap), de nem metabolizálódik. A beadott aktivitás kb. 70%-a a széklettel, 5%-a a vizelettel ürül ki 1 héten belül. A $^{223}\text{RaCl}_2$ -dal kezelt beteg testfelszínétől 1 méterre a háttéraktivitás 2-3-szorosa mérhető, ezért különösebb sugárvédelmi óvintézkedésre nincs szükség, a megfigyelési idő leteltével a betegek hazamehetnek.

A $^{223}\text{RaCl}_2$ -dal kapcsolatos fázis I vizsgálatba 15 prosztatarákos és 10 emlődaganatos beteget vontak be. A betegek 8 hetente emelkedő dózisban (46, 93, 163, 213, 325 kBq/kg) kapták a kezelést. Grade 2 feletti vérszegénységet és grade 1 feletti thrombocytopeniát nem észleltek. Két betegnél grade 3 leukocytopenia és neutrocytopenia fordult elő ≥ 163 kBq/kg dózisznál. A betegknél jelentkező egyéb mellékhatások az átmeneti hasmenés (40%), a csontfájdalom fokozódása (36%), fáradékonyág (25%), hányinger (25%) és hányás (25%) voltak. Hasmenés minden dózisznál, hányinger, hányás csak magasabb dózisznál jelentkezett. A szérum-ALP mindkét csoportban csökkent, de a prosztatarákos betegeknek kifejezettebben. A fájdalom az első héten a betegek 52%-ában, a negyedik héten 62%-ában, a nyolcadik héten 56%-ában csökkent. Az első héten 25 betegből 7 esetben a fájdalom átmeneti növekedését észlelték. A vizsgálat igazolta, hogy a $^{223}\text{RaCl}_2$ -kezelés jól tolerálható, dózislimitáló hematológiai

toxicitást nem észleltek. A közölt mellékhatások enyhék, tüneti kezeléssel jól befolyásolhatóak voltak (13).

A $^{223}\text{RaCl}_2$ fázis II (BC1-02) vizsgálatában 33 beteg havonta 4 alkalommal 50 kBq/kg $^{223}\text{RaCl}_2$ -t és (a kezelés megkezdése után 7 napon belül) a fájdalmas területre külső sugárkezelést (EBRT) kapott. A kontrollkaron 31 beteg EBRT és placebo- (sóoldat) kezelésben részesült. A vizsgálat az ismételten alkalmazott $^{223}\text{RaCl}_2$ izotóp hatékonyságát tanulmányozta tünetekkel jelentkező CRPC esetén. A hematológiai toxicitás minimális volt, a placebokaron egy thrombocytopenia, a vizsgálati karon három grade ≥ 2 neutrocytopenia fordult elő. A $^{223}\text{RaCl}_2$ -kezelésre az ALP-csökkenés az utolsó injekció után 4 héttel 65,6%-os volt, míg a kontrollcsoportban az ALP 9,3%-kal nőtt ($p < 0,0001$). Az első csonteseményig eltelt idő 14 vs. 11 hét volt az aktív kezelés javára ($p = 0,257$). Az átlagos PSA-érték a $^{223}\text{RaCl}_2$ -kezelés hatására 23,8%-ban csökkent, míg a kontrollkaron 44,9%-kal növekedett ($p = 0,003$). A PSA-válasz a PSA Working Group kritérium szerint ($\geq 50\%$) 35% vs. 18% ($p = 0,153$), a PSA-progresszióig eltelt idő 26 vs. 8 hét ($p = 0,048$) volt a $^{223}\text{RaCl}_2$ -kezelés javára. Az átlagos túlélés (OS) a $^{223}\text{RaCl}_2$ karon 65,3 hét, a placebokaron 46,4 hét (HR 2,12; $p = 0,020$) volt. Ez a különbség hosszabb betegkövetés esetén is jelentős maradt. A $^{223}\text{RaCl}_2$ karon azoknál a betegeknél, akiknél az ALP normalizálódott, az OS hosszabb volt, mint akiknél ez az érték nem normalizálódott (102,4 vs. 42,5 hét, $p < 0,001$). A vizsgálat igazolta az ismételt dózisú $^{223}\text{RaCl}_2$ -kezelés hatékonyságát a csonteseményekre, a PSA és ALP csökkentésére és a túlélés növelésére, elfogadható toxicitás mellett (14, 15).

A BC1-03 fázis II kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálat egyetlen injekció hatását tanulmányozta 100 progresszív, előrehaladott, csontáttétes mCRPC-ban. A $^{223}\text{RaCl}_2$ fájdalomra és a betegség progressziójára kifejtett hatását vizsgálták 5, 25, 50 és 100 kBq/kg dózis esetén. Az elsődleges végpont a fájdalomindex (visual analogue scale) és a fájdalomcsillapító készítmények mennyiségi változása, a másodlagos végpont a mellékhatások, a PSA, az ALP, valamint a funkcionális betegségindex-változások, az OS, és a fájdalomcsökkenés időtartamának vizsgálata volt. Két hét után statisztikailag jelentős dózisfüggő fájdalomcsökkenést észleltek ($p = 0,035$). A nyolcadik héten a fájdalom 40%-kal, 63%-kal, 56%-kal, illetve 71%-kal csökkent 5, 25, 50, illetve 100 kBq/kg dózisoknál, és együtt járt a funkcionális státusz javulásával is. PSA-változást nem, ALP-változást csak nagyobb dózisoknál észleltek, a mellékhatásprofilok a korábbiakhoz hasonlóan jól tolerálhatóak és kezelhetőek voltak.

A $^{223}\text{RaCl}_2$ fázis III (ALSYMPCA) kettős vak, randomizált, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatba 921 beteget választottak be, akik nem kaphattak vagy már kaptak docetaxelkezelést kasztrációrezisztens mCRPC miatt. A betegek 2:1 arányban 4 hetente, hat alkalommal intravé-

nás injekció formájában 50 kBq/kg Xofigo ($^{223}\text{RaCl}_2$) vagy placebokezelést kaptak. Minden beteg a legjobb standard tüneti (best supportive care) kezelést is megkapta. Az elsődleges végpont a túlélés volt. A másodlagos végpont az első csonteseményig eltelt idő és különböző biokémiai paraméterek vizsgálata volt. Az eredményeket 314 és 528 haláleset (updated analysis) után vizsgálták, a cross-over alkalmazása előtt. Az első interim analízis során 809 beteg adatai alapján a teljes túlélés 14,0 vs. 11,2 hónap ($p = 0,002$), a második ismételt értékeléskor 921 beteg adatai alapján 14,9 vs. 11,3 hónapos ($p < 0,001$) túléléskülönbséget találtak a $^{223}\text{RaCl}_2$ -kezelés javára. A másodlagos végpontok eredményeit a 2. táblázatban foglaltuk össze (16, 17).

Ez az első olyan klinikai vizsgálat, mely a kezelés hatására a gerincvelői kompresszió későbbi kialakulását igazolta CRPC-ban. Sebészi beavatkozást igénylő csontesemények

2. táblázat. Az összes másodlagos végpont tekintetében a ^{223}Ra hatékonyabbnak bizonyult a placebónál

ALSYMPCA, ^{223}Ra fázis III vizsgálat	Xofigo	Placebo	p
A csonteseményig eltelt idő	13,6 hónap	8,4 hónap	0,00046
ALP-progresszióig eltelt idő	7,4 hónap	3,8 hónap	<0,00001
PSA-progresszióig eltelt idő	3,6 hónap	3,4 hónap	0,00015
ALP-válasz	43%	3%	<0,001
ALP-normalizáció	33%	1%	<0,001
EBRT csonttal kapcsolatos komplikáció (fájdalom) miatt	23%	27%	0,0038
Patológiás csonttörés	4%	7%	0,0013
Gerincvelő-kompresszió	3%	6%	0,016

3. táblázat. Xofigo vs. placebo alkalmazása során kialakult mellékhatások

Mellékhatások alakulása	Xofigo	Placebo
Összes mellékhatás	88%	94%
Grade 3-4 mellékhatás	51%	59%
Súlyos mellékhatás	43%	55%
Kezelés megszakítása	13%	20%
Grade 3-4 neutrocytopenia	2%	1%
Grade 3-4 thrombocytopenia	4%	2%
Hasmenés	22%	13%
Hányás	17%	13%
Hányinger	34%	32%
Székrekedés	18%	18%

4. táblázat. A Xofigo kiemelkedően hatékony alternatívát jelent a táblázatban összefoglalt kritériumok alapján

A készítmény alkalmazásának kritériumai:
Szövettanilag igazolt rosszindulatú prosztata-adenocarcinoma
Progrediáló, kasztrációrezisztens prosztatarák, kettő vagy több, tüneteket okozó csontáttétellel
Szérumtesztoszteron ≤ 50 ng/deciliter ($\leq 1,7$ nmol/liter) megfelelő androgén-megvonás (kétoldali orchiectomia, antiandrogén, LH-RH-kezelés) után
Két alkalommal mért emelkedő PSA, a kiindulási érték ≥ 5 ng/milliliter
Visceralis áttétek hiánya
A rövid átmérőben mért nyirokcsomó nagysága ≤ 3 cm
ECOG 0-2
6 hónapnál hosszabb várható életkilátás
Kemoterápia után 4 héttel
Docetaxelkezelés után, vagy kontraindikációja esetén
Csontvelő-kompresszió hiánya

tekintetében különbséget nem észleltek. A mellékhatások alakulását a 3. táblázat foglalja össze.

Az ALSYMPCA vizsgálat fájdalomra és életminőségre gyakorolt hatásáról közlemény még nem jelent meg, de a fenti eredmények alapján ezeken a területeken is pozitív eredmény várható.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az eddigi vizsgálatok alapján a denosumab a mCRPC-s betegek csontfájdalmait hatékonyan csillapítja, míg a $^{223}\text{RaCl}_2$ készítmény nemcsak a fájdalmat csökkenti és jobb életminőséget biztosít, hanem egyedüli palliatív beavatkozásként a betegek túlélését is meghosszabbítja. A készítmény alkalmazásánál a 4. táblázatban összefoglalt kritériumokat javasoljuk figyelembe venni.

IRODALOM

1. Bíró K, Géczi L. A prosztatarák epidemiológiája és etiológiája. In: Prosztatárak. Ed. Géczi L, Kásler M. Zafir Press, Budapest 2013, pp. 1–15
2. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. European Society for Medical Oncology. Ann Oncol 24:1141–1162, 2013

3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502–1512, 2004
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995–2005, 2011
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187–1197, 2012
6. 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 randomised open-label trial. Lancet 376:1147–1154, 2010
7. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol 13:1210–1217, 2012
8. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol 24:2402–2408, 2013
9. Finlay G, Mason D, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. Lancet Oncol 6:392–400, 2005
10. Serafini N. Therapy of metastatic bone pain. J Nucl Med 42:895–906, 2001
11. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 379:39–46, 2012
12. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369:213–223, 2013
13. Vapiwala N, Glatstein E. Fighting prostate cancer with Radium-223–Not your madame’s isotope. N Engl J Med 369:276–278, 2013
14. Nilsson S, Balteskard L, Fossa SD, et al. Phase I study of Alpharadin2 (223Ra) and α -emitting bone-seeking agent in cancer patients with skeletal metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31(S2):S290, 2004
15. Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res 11:4451–4459, 2005
16. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. Eur J Cancer 48:678–686, 2012
17. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. Cancer Manag Res 5:1–14, 2013
18. Sartor AO, Heinrich D, Helle SI, et al. Radium-223 chloride impact on skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). J Clin Oncol 30(Suppl 5): Abstr 9, 2012
19. Parker C, Heinrich D, O’Sullivan JM, et al. Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride, a first-in-class alpha-pharmaceutical: results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. J Clin Oncol 30(Suppl 5): Abstr 8, 2012