Settembre 2018

Journal Club

GRUPPO DI STUDIO RADIOTERAPIA METABOLICA

Edizione a cura della SOC Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano.

Flare dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) indotto dal ^{223}RaCl2 nei pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico

(a cura di Carlo Gobitti e Giuseppe Fanetti)

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
https://doi.org/10.1007/s00259-018-4051-y

ORIGINAL ARTICLE

CrossMark

Prostate-specific antigen flare induced by $^{223}RaCl_2$ in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

Angelo Castello[1,2] · H. A. Macapinlac[2] · E. Lopci[1] · E. B. Santos[2]

Abstract

Purpose Prostate-specific antigen (PSA) flare is a well-known phenomenon in patients with prostate cancer, but its impact during radium-223 dichloride ($^{223}RaCl_2$) therapy is still unclear. This radioisotope has shown to improve overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). We sought to evaluate the impact of PSA flare on survival and its relation with metabolic parameters on ^{18}F-labeled sodium fluoride PET/CT.

Methods We conducted a retrospective study of 168 patients with mCRPC (median age 69; median PSA 29.7) receiving $^{223}RaCl_2$. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), estimated by the Kaplan–Meier method and compared using a log-rank test, were evaluated for patient groups corresponding to different definitions of PSA flare. Metabolic ^{18}F-fluoride PET/CT data were analyzed as well.

Results Immediate PSA decline was observed in 49 patients (29.2%), whereas no PSA response was observed in 59 patients (35.1%). PSA flare (defined as rise after the first cycle followed by decrease below the baseline) was observed in 20 patients (11.9%) and PSA flare followed by a decrease from peak but not below baseline was observed in 40 (23.8%). The first flare subgroup had a median PFS and OS of 20.8 and 23.9 months, respectively. These outcomes were not significantly different from patients with immediate PSA decrease, but were significantly better than in patients with persistent PSA elevation (3.1 months for PFS and 11.5 months for OS, $p < 0.001$). Moreover, the PSA flare group showed an alkaline phosphatase (ALP) decrease significantly greater than non-responders ($p = 0.003$). Metabolic ^{18}F-fluoride PET/CT data were available in 35 patients at baseline and during $^{233}RaCl_2$ therapy. The tumor burden reduction, expressed by ΔTLF_{10} and ΔFTV_{10}, was more evident within PSA flare group below baseline than non-responders ($p = 0.005$ and 0.001, respectively).

Conclusions This report suggests that a flare does not necessarily indicate lack of response to $^{223}RaCl_2$ therapy.

Keywords Metastatic castration-resistant prostate cancer · ^{233}Ra-dichloride therapy · Bone metastases · Prostate-specific antigen flare · Fluoride PET/CT

Introduzione

Le localizzazioni ossee compaiono in oltre il 90% dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico e possono essere complicate da insufficienza midollare, dolore, fratture patologiche e compressione midollare [1-3]. Negli ultimi anni nuovi farmaci hanno migliorato la sopravvivenza globale (OS) dei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione (mCRPC). Il dicloruro di radio-223 ($^{223}RaCl_2$) ha dimostrato di prolungare la OS, l'insorgenza degli eventi scheletrici e la qualità della vita nei pazienti con mCRPC indipendentemente dal precedente trattamento con Docetaxel. Quindi l'FDA lo ha approvato nel trattamento dei pazienti con mRCPC con metastasi ossee sintomatiche [4-6]. Il flare dell'antigene prostatico specifico (PSA), che consiste in un precoce e transitorio aumento seguito da un declino dei livelli del PSA, è un fenomeno ben conosciuto riportato in diversi studi durante la terapia con agonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LH-RH) e in almeno il 20% dei pazienti in corso di chemioterapia sistemica [7-10]. Tuttavia, ad oggi, ad oggi, dopo un'iniziale risalita del PSA, non c'è una chiara definizione dell'entità della successiva discesa del PSA da poter esser considerato come flare e il suo impatto sull'outcome e la gestione del paziente rimane ancora indeterminata. In letteratura il fenomeno è definito dal calo di almeno il 50% dal baseline o dal picco del PSA [11,12]. Non sono stati pubblicati altri studi sul fenomeno del flare del PSA in corso di terapia con ^{223}RaCl2. Lo scopo dello studio è quello di valutare l'impatto prognostico del flare del PSA nei pazienti con mCRPC trattati con $^{223}RaCl_2$. Ulteriore valutazione è stata la correlazione tra questo fenomeno e i parametri metabolici della ^{18}Fluoruro PET/CT.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 168 pazienti con mCRPC trattati con $^{223}RaCl_2$ all'MD Anderson Cancer Center tra Agosto 2013 e Febbraio 2017. Anche pazienti trattati con almeno un ciclo di ^{223}RaCl2 sono stati arruolati. I parametri in

analisi sono stati: età, Gleason Score (GS), storia dei trattamenti precedenti, siti di metastasi, Performance Status con Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), PSA basale, trend del PSA durante il trattamento, durata del trattamento con $^{223}RaCl_2$. La ^{18}Fluoruro PET/CT è stata effettuata per determinare l'elegibilità al trattamento e per la ristadiazione dopo 3 o 6 cicli a discrezione del clinico. Le metastasi linfonodali e viscerali erano evidenziate sull'imaging disponibile (^{18}F-fluorodeossiglucosio PET/CT, ^{18}Fluoruro PET/CT, TC, ecografia o RMN).

Non essendoci una ufficiale definizione di flare del PSA, nell'articolo sono state considerate le definizioni descritte nei report precedenti, sebbene riferite a trattamenti con chemioterapici [10,13]. Il flare è stato definito come un incremento del PSA dopo il primo ciclo di $^{223}RaCl_2$ seguito da un decremento che poteva essere: (1) discesa al di sotto del valore del PSA baseline (2) discesa ≥50% dal baseline, e (3) discesa dal picco del PSA durante il trattamento. Pazienti con persistente salita del PSA durante terapia con $^{223}RaCl_2$ venivano considerati come non responsivi, mentre i responsivi immediati erano quelli con un immediato e continuo decremento del PSA dopo il primo ciclo.

L'obiettivo primario dello studio era valutare l'OS definita dalla data del primo ciclo di radium fino alla morte, e la PFS definita come l'intervallo tra l'inizio del radium e la data di morte per qualsiasi causa o della progressione secondo le raccomandazioni del Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) [14]. Tutti i pazienti deceduti hanno avuto un follow up completo fino alla morte. L'endpoint secondario è stato di valutare i parametri semi-quantitativi dalla ^{18}Fluoruro PET/CT durante la terapia con $^{223}RaCl_2$.

Trattamento con $^{223}RaCl_2$

$^{223}RaCl_2$ (Xofigo®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.) è stato somministrato per standard clinico in 168 pazienti con mCRPC, tutti con metastasi ossee; inoltre, 34% di questi aveva metastasi linfonodali e/o viscerali. I criteri di elegibilità per il trattamento con con $^{223}RaCl_2$ erano: età>18anni, consenso informato espresso, Emoglobina >10g/dL, conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≥ 1.5 x 10^9/L, conta piastrinica ≥ 100 x 10^9/L. Per pazienti con emoglobina bassa veniva eseguita emotrasfusione prima che la terapia venisse iniziata. La dose di attività usata era di 50 kBq/kg di peso corporeo (1.4 μCi/kg) somministrato con intervallo mensile per 6 cicli [5]. Il volume somministrato veniva calcolato usando il peso corporeo del paziente (kg), il livello di dose (50 kBq/kg di peso corporeo), la concentrazione della radioattività del prodotto alla data di riferimento, e il fattore di correzione del decadimento fornito con ogni fiala. Dopo ogni ciclo di $^{223}RaCl_2$, si spiegavano ai pazienti effetti collaterali e precauzioni del radiofarmaco.

Valutazione semi-quantitativa della ^{18}Fluoruro PET/CT

Le immagini venivano acquisite dopo 50-60 min dalla somministrazione di ^{18}Fluoruro di Sodio (158-370mBq), dal vertice ai piedi. MIM Vista workstation (MIM Vista) è stato usato per la ricostruzione e visualizzazione delle immagini in 3 sezioni diverse (trasversa, coronale e sagittale).

Le immagini della ^{18}Fluoruro PET/CT venivano analizzate da due medici specialisti in medicina nucleare. Il carico di malattia scheletrico in toto era determinato con analisi semi-quantitativa con MIM vista sulle immagini basali e di restaging. La tecnica, già stata descritta da Etchebehere et al [16] consiste nel delineare un volume di interesse (VOI) semiautomatico rettangolare nell'immagine di tutto il corpo facendo attenzione a includere tutti i siti metastatici. Una volta contornata questa VOI, la soglia del maximum standardized uptake value (SUVmax) è posta a 10 per escludere il 99% del normale

uptake osseo. Quindi solo per le regioni con SUVmax maggiore di 10 veniva generata una VOI automaticamente che poi veniva rivista per escludere aree di captazione non correlate con la metastasi ossea (per es. attività urinaria o patologia degenerativa). Quindi venivano ricavati questi valori: il più alto SUVmax tra tutte le metastasi. Il SUV medio tra tutte le metastasi ($mean_{10}$), il carico di malattia ossea, calcolato dall'uptake globale di Fluoruro delle metastasi scheletriche come prodotto di $SUVxVOI_{10}$ (TLF_{10}) per il volume totale delle metastasi ossee captanti il fluoro (FTV_{10}).

Risultati

Il trattamento con $^{223}RaCl_2$ è stato completato in 108 pazienti (64.2%), 6 (3.7%) pazienti avevano ancora in corso il trattamento e 54 (32.1%) non lo avevano completato per progressione di malattia o tossicità ematologica o peggioramento del performance status. L'età media al primo ciclo di $^{223}RaCl_2$ era 69 anni. In media i pazienti avevano eseguito 5 cicli (mediana 6). Solo 2 pazienti avevano ricevuto un solo ciclo per persistente incremento del PSA ed erano stati considerati non responders. Dopo il trattamento, il follow up mediano è stato di 8.4 mesi (range 0.5-36.7). Il tempo di OS mediano è stato 12.2 mesi (range 1.4-41.6). La PFS mediana è stata 6.2 mesi (range 0.6-41.6). In tabella 1 le caratteristiche della popolazione:

Table 1 Demographics and clinical characteristics of patients at baseline

Characteristic	Median	Range
Age (y)	69	42–88
PSA (μg/L)	29.7	1.0–7207.4
ALP (U/L)	109	48–1134
Hemoglobin (g/dL)	11.6	5.7–15.6
Platelets (K/uL)	187	114–413
Absolute neutrophil (K/uL)	4.5	1.5–21.4
Gleason score	***n (%)***	
8–10	116 (69)	
≤ 7	38 (22.7)	
NA	14 (8.3)	
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	88 (52.4)	
1	61 (36.3)	
≥ 2	19 (11.4)	
World Health Organization pain scale		
0	93 (55.4)	
1	29 (17.3)	
≥ 2	46 (27.4)	
Metastatic sites		
Lymph nodes	47 (28)	
Visceral	16 (9.6)	

PSA prostate-specific antigen, *ALP* alkaline phosphatase

In tabella 2 la descrizione degli outcome:

Table 2 Summary of treatment outcomes with $^{233}RaCl_2$

	Number of patients (%)
$^{233}RaCl_2$ doses ($N = 168$)	
Completed	108 (64.2)
Stopped	54 (32.1)
In progress	6 (3.7)
Median follow-up after $^{233}RaCl_2$, mo [range],	8.4 [0.5–36.7]
PSA decline ≥50%	49/168 (29.2)
Median OS, mo [range]	12.2 [1.4–41.6]
Median PFS, mo [95% CI]	6.2 [0.6–41.6]

PSA prostate specific antigen, *mo* months, *OS* overall survival, *PFS* progression-free survival

L'incidenza del flare del PSA variava dal 9.5 al 35.7% a seconda delle differenti definizioni. Secondo la definizione 1 (flare dopo il primo ciclo seguito da una discesa sotto il baseline), 18 pazienti hanno avuto un flare dopo il 1° ciclo e 2 dopo il 2°. Di contro, tra i pazienti con flare fino al picco di PSA (definizione 3, che include anche pazienti della definizione 1), 32 hanno avuto il flare dopo il 1°ciclo, 18 dopo il 2°, 6 dopo il 3° e 4 dopo il 4°. L'incremento medio del PSA iniziale dal baseline era del +20% nei pazienti in cui il flare si manifestava solo al primo ciclo e +39% in quelli che mostravano un flare del PSA più lungo. In quest'ultimo gruppo, l'intervallo mediano al flare del PSA era 1.7 mesi, mentre era 0.9 mesi nel primo gruppo con flare limitato al primo ciclo. I pazienti con flare del PSA solo al primo ciclo avevano PFS e OS di 20.8 e 23.9 mesi rispettivamente mentre i pazienti con flare più lungo avevano PFS e OS più breve (9.8 e 18.3 mesi rispettivamente, vedi tabella 3).

Table 3 Incidence of PSA flare according to various definitions

PSA response	Patients N (%)	Median PSA rise from baseline (%)	Median time to peak PSA level, months (range)	Median PFS, months (95%CI)	Median OS, months (95%CI)
PSA Increase after the 1st cycle followed by:					
1) Decline below the baseline	20 (11.9)	19.8	0.9 (0.8–1.9)	20.8 (8.6–33.0)	23.9 (14.3–33.5)
2) Decline ≥50% than baseline	16 (9.5)	19.8	0.9 (0.8–1.9)	20.8 (17.1–24.4)	23.9 (16.4–31.4)
3) Decline from PSA peak value	60 (35.7)	39.1	1.7 (0.8–4.5)	9.8 (7.6–12.1)	18.3 (15.6–20.9)
Immediate decline					
Any	49 (29.2)	NA	NA	12.9 (5.9–19.8)	37.2 (12–62.3)
≥ 50% Decline	31 (19.6)	NA	NA	20.5 (13.9–27.1)	37.2 (12.2–62.3)
Non-responders	59 (35.1)	NA	NA	3.1 (2.2–4.0)	11.5 (7.6–15.2)

NA, not applicable

Considerando il flare del PSA con decremento sotto il valore del baseline (definizione 1), OS e PFS erano migliori rispetto ai non responders (PFS: 20.8 vs 3.1 mesi, p<0.001, OS: 23.9 vs 11.5 mesi, p<0.001; Fig. 1).

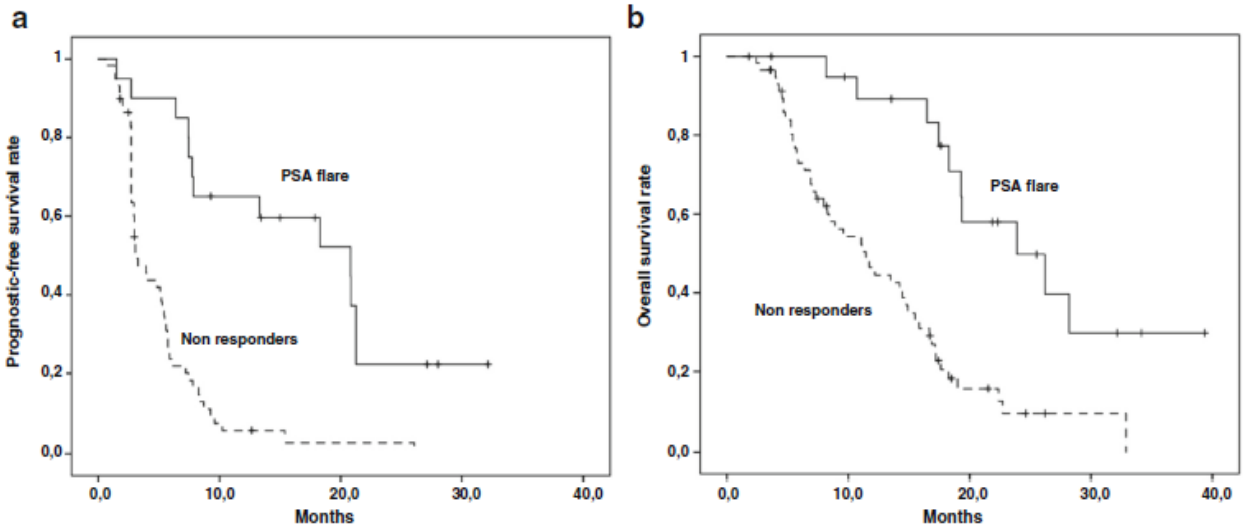


Fig. 1 **a.** PFS in patients with PSA flare followed by a decrease below the baseline compared to patients with disease progression. **b.** OS in patients with PSA flare followed by a decrease below the baseline compared to patients with disease progression

Inoltre, i pazienti con declino dal picco ma non sotto i valori di baseline avevano una migliore PFS e OS dei non responders (PFS: 7.9 vs 3.1 mesi, p<0.001, OS: 14.5 vs 11.5 mesi, p=0.04; Fig. 2).

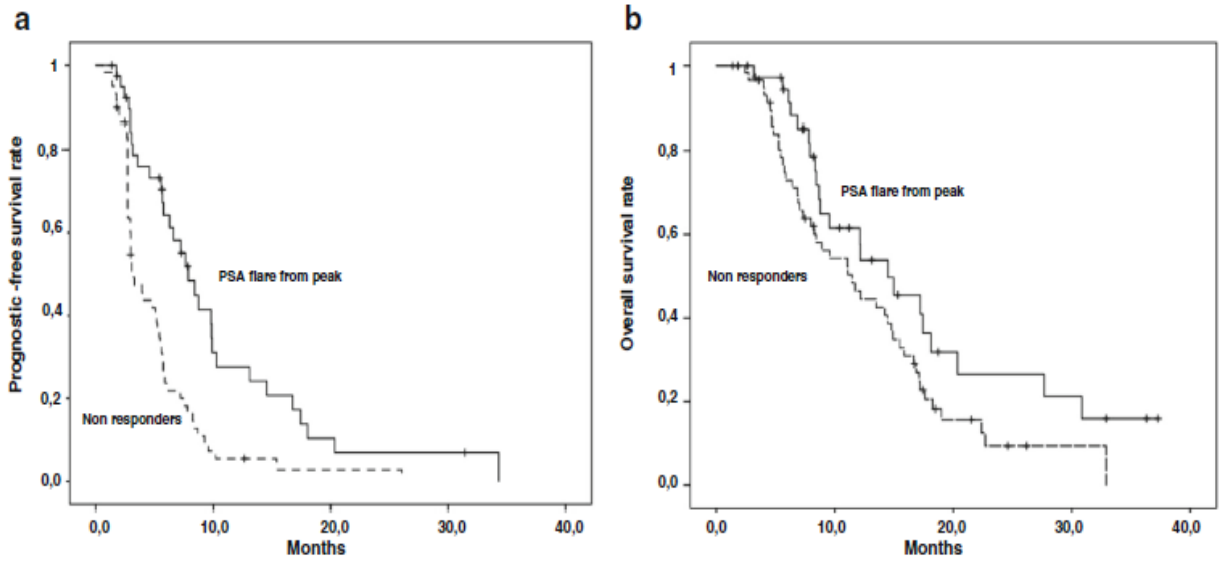


Fig. 2 **a.** PFS in patients with PSA flare from the peak compared to PFS and OS in patients with disease progression. **b.** OS in patients with PSA flare from the peak compared to PFS and OS in patients with disease progression

Di contro, nessuna significativa differenza in PFS e OS veniva osservata tra i pazienti con flare (a prescindere dalla definizione) e quelli con immediato declino del PSA. Infatti, secondo la definizione 1, PFS era 20.8 vs 12.9 mesi (p=ns) e OS era 23.9 vs 37.2 mesi (p=ns). Secondo la definizione 3 invece, PFS era 9.8 vs 12.9 mesi (p=ns) e OS 18.3 vs 37.2 mesi (p=ns) come mostrato in figura 3.

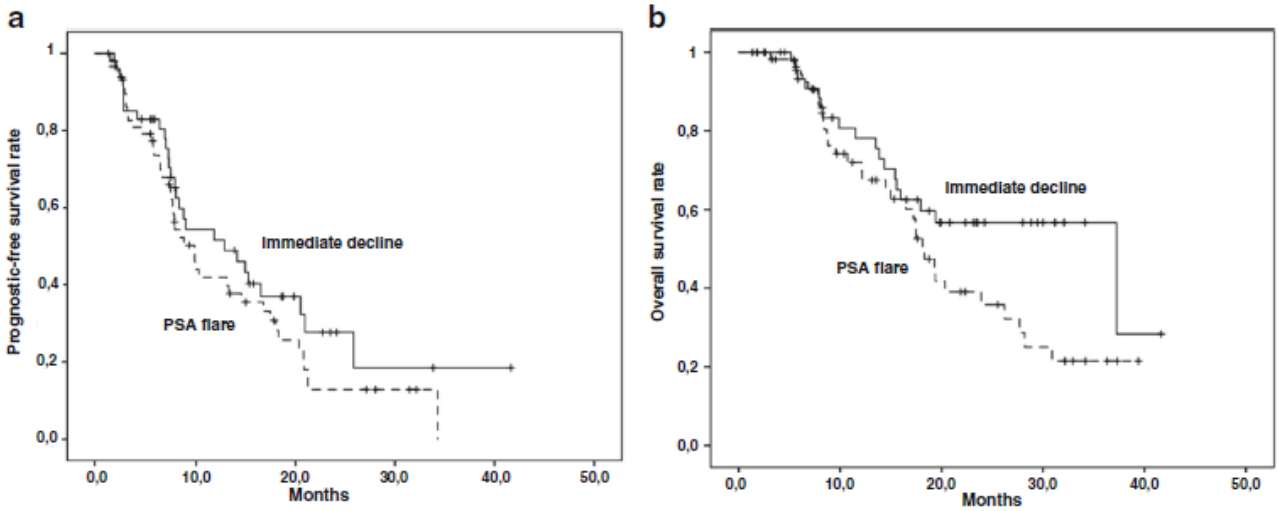
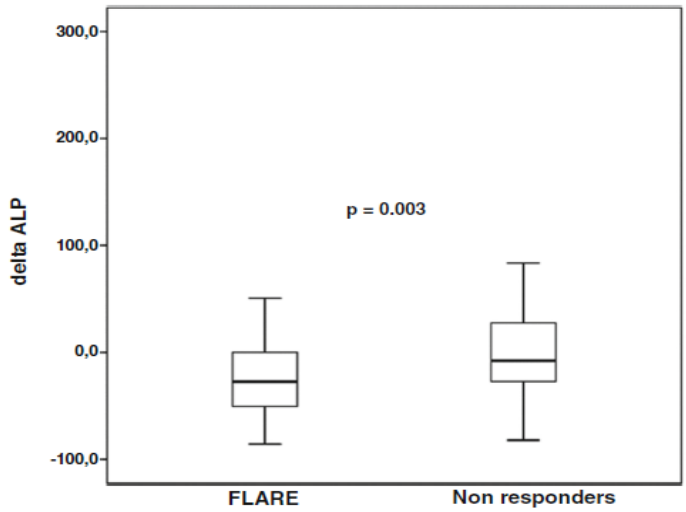


Fig. 3 **a.** PFS in patients with PSA flare (definition 3) compared to OS and PFS in patients with immediate PSA response. **b.** OS in patients with PSA flare (definition 3) compared to OS and PFS in patients with immediate PSA response

Infine, quando veniva utilizzata una più stretta definizione di flare del PSA, come ad esempio declino del PSA oltre il 50% del baseline, risultati simili in termini di PFS e OS erano ottenuti (risultati non mostrati). In aggiunta, è stato valutato il trend dei valori della Fosfatasi Alcalina (ALP) durante il $^{223}RaCl_2$ ed è stato ricavato che la riduzione di ALP era maggiore nei pazienti con il flare rispetto ai non responders (riduzione media -25% e -7.6% rispettivamente, p=0.003; Fig 4), mentre in questa coorte di pazienti non si è riscontrato un flare dell'ALP.

Fig. 4 Variation in serum alkaline phosphatase (ALP) after radium between PSA flare patients and non-responders



Nessuna differenza significativa in termini di di sopravvivenza o eventi avversi alla terapia è stata riscontrata tra i pazienti con metastasi viscerali e gli altri gruppi.

Analisi semiquantitativa della PET/CT con 18-Fluoruro

I parametri semiquantitativi sulla PET/CT con 18-Fluoruro sono stati ottenuti al baseline e dopo $^{223}RaCl_2$ in 35 pazienti, 10 con flare del PSA sotto il baseline (definizione 1) e 25 non responders. Nove di 10 hanno completato i 6 cicli di $^{223}RaCl_2$ e solo 1 paziente ha interrotto dopo il 4° ciclo. Tra i non responders, 16 hanno completato tutti i cicli mentre 3 e 6 pazienti hanno interrotto dopo il 5° e il 4° ciclo di radium rispettivamente.

La diminuzione media delle lesioni ossee era significativamente maggiore nei pazienti con flare, come dimostrato dal ΔTFL_{10} (-44% per i pazienti con flare vs +13.3% nei non responders p=0.005) e dal ΔFTV_{10} (-35.5% vs +28.8% nei non responders, p=0.001). Dall'altro lato, nessuna significativa differenza per ΔSUVmax e $\Delta SUVmean_{10}$ è stata osservata (Tabella 4).

Table 4 ^{18}F-fluoride PET/CT parameters in PSA flare and non-responder patients after $^{233}RaCl_2$therapy

Metabolic parameters	PSA flare below baseline % (range) *N* = 10	Non-responders % (range) *N* = 25	*p*
ΔSUVmax	−52.6 (−390.8 + 48)	−46.1 (−170.5 + 47)	n.s.
$\Delta SUVmean_{10}$	−9.3 (−77.8 + 16.2)	−13.5 (−65 + 19.3)	n.s.
ΔTLF_{10}	−44.4 (−247.1 + 12.7)	+13.3 (−161.2 + 88.7)	0.005
ΔFTV_{10}	−35.5 (−288.2 + 10.7)	+22.8 (−84 + 90)	0.001

SD standard deviation; *ΔSUVmax* delta maximum standardized uptake value; *ΔSUVmean* delta mean standardized uptake value; ΔTLF_{10} delta total fluoride skeletal metastatic uptake; ΔFTV_{10} delta total volume of fluoride bone metastases; *n.s.* not significant

Conclusioni

E' il primo studio che conferma il fenomeno del flare del PSA su una grande casistica di pazienti con mCRPC trattati con $^{223}RaCl_2$.

I pazienti con flare del PSA hanno migliore sopravvivenza rispetto ai pazienti con persistente incremento del PSA ("non responders") e outcome simile a quelli con immediato declino del PSA.

Quindi si raccomanda di non interrompere la terapia con $^{223}RaCl_2$ se si assiste ad un'iniziale e transitorio aumento del PSA. In particolare, i clinici devono esser consapevoli della possibilità del flare del PSA indotto da $^{223}RaCl_2$ per almeno i primi 2 mesi di terapia e che questo non rappresenta un indice di progressione di malattia.

I risultati di questo studio sottolineano la necessità di trovare uno standard e di validare una definizione di flare del PSA e delle soglie per assicurare omogeneità agli studi.

Bibliografia

1. Siegel RL, Fedewa SA, Miller KD, Goding-Sauer A, Pinheiro PS, Martinez-Tyson D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Nov-Dec;65(6):457-80. doi: 10.3322/caac.21314.
2. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med. 2004 Apr 15;350(16):1655-64.
3. Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. Semin Oncol. 2010 Oct;37 Suppl 2:S15-29. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.002.
4. Joung JY, Ha YS, Kim IY. Radium Ra 223 dichloride in castration-resistant prostate cancer. Drugs Today (Barc). 2013 Aug;49(8):483-90. doi: 10.1358/dot.2013.49.8.1968670.
5. Kluetz PG, Pierce W, Maher VE, Zhang H, Tang S, Song P, Liu Q, Haber MT, Leutzinger EE, Al-Hakim A, Chen W, Palmby T, Alebachew E, Sridhara R, Ibrahim A, Justice R, Pazdur R. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. Clin Cancer Res. 2014 Jan 1;20(1):9-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2665.
6. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
7. Sugiono M, Winkler MH, Okeke AA, Benney M, Gillatt DA. Bicalutamide vs cyproterone acetate in preventing flare with LHRH analogue therapy for prostate cancer--a pilot study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005;8(1):91-4.
8. Noguchi K, Uemura H, Harada M, Miura T, Moriyama M, Fukuoka H, Kitami K, Hosaka M. Inhibition of PSA flare in prostate cancer patients by administration of flutamide for 2 weeks before initiation of treatment with slow-releasing LH-RH agonist. Int J Clin Oncol. 2001 Feb;6(1):29-33.
9. Nelius T, Filleur S. PSA surge/flare-up in patients with castration-refractory prostate cancer during the initial phase of chemotherapy. Prostate. 2009 Dec 1;69(16):1802-7. doi: 10.1002/pros.21024.
10. Angelergues A, Maillet D, Fléchon A, Ozgüroglu M, Mercier F, Guillot A, Le Moulec S, Gravis G, Beuzeboc P, Massard C, Fizazi K, de La Motte Rouge T, Delanoy N, Elaidi RT, Oudard S. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Cancer. 2014 Jun;50(9):1602-9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.03.015.
11. Sella A, Sternberg CN, Skoneczna I, Kovel S. Prostate-specific antigen flare phenomenon with docetaxel-based chemotherapy in patients with androgen-independent prostate cancer. BJU Int. 2008 Dec;102(11):1607-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07873.x. Epub 2008 Oct 2.
12. Nelius T, Klatte T, de Riese W, Filleur S. Impact of PSA flare-up in patients with hormone-refractory prostate cancer undergoing chemotherapy. Int Urol Nephrol. 2008;40(1):97-104. Epub 2007 Jun 30.
13. Ueda Y, Matsubara N, Tabata KI, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, Kawahara T, Uemura H. Prostate-Specific Antigen Flare Phenomenon Induced by Abiraterone Acetate in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.Clin Genitourin Cancer. 2017 Apr;15(2):320-325. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.026.
14. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M,

Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin ME, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol. 2016 Apr 20;34(12):1402-18. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.

15. Rohren EM, Etchebehere EC, Araujo JC, Hobbs BP, Swanston NM, Everding M, Moody T, Macapinlac HA. Determination of Skeletal Tumor Burden on 18F-Fluoride PET/CT. J Nucl Med. 2015 Oct;56(10):1507-12. doi: 10.2967/jnumed.115.156026

Esiste un fenomeno di flare alla scintigrafia ossea nei pazienti con carcinoma prostatico avanzato trattato con Radium-223?

(a cura di Carlo Gobitti e Giuseppe Fanetti)

Is There a Flare Phenomenon on Bone Scintigraphy in Men With Advanced Prostate Cancer Treated With Radium-223?

Gesa Isensee,[1] Anne Péporté,[2] Joachim Müller,[2] Sabine Schmid,[1] Silke Gillessen,[1,3] Aurelius Omlin[1,3]

Abstract

Radium-223 is an approved survival-prolonging treatment option in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastases, but data on treatment monitoring by imaging are scarce. We systematically evaluated imaging data of 19 patients treated with radium-223. On bone scintigraphy a flare phenomenon on therapy with radium-223 may be observed; this should be taken into consideration when evaluating men receiving therapy with radium-223.

Introduction: Radium-223 is an approved survival-prolonging treatment option in men with castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and bone metastases. In the registration trial (ALSYMPCA), no regular imaging was mandated. We aimed to analyze men with metastatic mCRPC treated with radium-223 who had bone scintigraphy for staging and treatment monitoring. **Patients and Methods:** Retrospective chart review was performed of mCRPC patients who received 6 cycles of radium-223 and who underwent bone scintigraphy before start of radium-223 and after 3 and 6 cycles of treatment. **Results:** Nineteen patients with a median age of 74 years met the selection criteria and were included in the analysis. On bone scintigraphy, 4 of 19 patients showed a total of $\geq$ 2 new lesions after 3 cycles of radium-223 therapy, but 3 of 4 patients did not have $\geq$ 2 new lesions after 6 cycles, meeting the criteria for bone scintigraphy flare. Of these 4 patients, 2 received radium-223 before docetaxel therapy, and all 4 had concomitant treatment with denosumab. In the entire cohort, 3 of 19 patients showed soft tissue progression on computed tomography after 3 cycles of radium-223. **Conclusion:** Bone scintigraphy flare in patients undergoing therapy with radium-223 was observed. Bone scintigraphy data acquired during treatment with radium-223 should be interpreted with caution, and treatment should not be changed according to increase in number of lesions on bone scintigraphy alone after 3 cycles of radium-223.

Clinical Genitourinary Cancer, Vol. ■, No. ■, ■-■ © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Bone metastases, Flare phenomenon, Radium-223, Targeted alpha therapy, Treatment monitoring

Introduzione

Il carcinoma della prostata è il cancro più comune nei maschi e la seconda causa di morte per cancro nei paesi industrializzati [1]. Circa il 90% dei pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) presenta metastasi ossee diagnosticabili con la RMN, TC o scintigrafia ossea. La presenza di metastasi ossee è correlata con ridotta qualità di vita ed eventi scheletrici correlati, ed ha un'influenza negativa sulla overall survival.

Il radium-223 viene integrato nell'osso di nuova formazione ed emette particelle alfa ad alta energia. Nel trial ALSYMPCA, il radium-223 è stato comparato con il migliore standard di cure ed ha dimostrato sopravvivenza globale significativamente aumentata [2]. Tuttavia il trial ALSYMPCA non ha dato indicazioni sull'imaging. Quindi l'informazione sul monitoraggio con l'imaging dei pazienti con mCRPC trattati con radium-223 è scarsa e mancano dati sull'interpretazione della scintigrafia ossea eseguita durante trattamento con radium-223 [3,4]. I fenomeni di flare nell'imaging con scintigrafia ossea e TC vengono definiti come un incremento nel numero o dimensioni delle lesioni o incremento dell'attività metabolica in concomitanza di un decremento dell'antigene prostatico specifico (PSA) e con controllo dopo 3 mesi che evidenzia stabilizzazione o miglioramento [5-7]. I criteri del Prostate Cancer Working Group hanno riconosciuto la difficoltà diagnostica soprattutto con la scintigrafia ossea e hanno stabilito delle linee guida per l'interpretazione nel contesto di studi clinici [8-9].

Obiettivo dello studio è stato di analizzare la scintigrafia ossea e la TC sistematicamente nei pazienti trattati con radium-223 e che hanno effettuato imaging al baseline e regolarmente durante il trattamento con radium-223.

Materiali e metodi

Sono stati rivisti i dati di pazienti con mRCPC trattati consecutivamente con radium-223 ad un singolo centro (Kantonspital St Gallen, St Gallen). I dati erano raccolti retrospettivamente dalla cartella elettronica e cartacea, includendo trattamenti precedenti e concomitanti, variabili biochimiche al baseline e in corso di terapia, e l'imaging. Venivano inclusi pazienti che avevano completato tutti i 6 cicli di terapia, che avevano imaging al baseline (TC e scintigrafia ossea) e che avevano effettuato il restaging di malattia (con TC e scintigrafia ossea) dopo 3 cicli di radium-223 e al completamento dei 6 cicli. I dati dei pazienti di questo studio e di quelli che avevano interrotto prima del sesto ciclo sono stati pubblicati in un altro studio [3].

Terapia con Radium-223

Tutti i pazienti hanno ricevuto il radium-223 alla dose e frequenza standard. Per questa analisi, tutte le scintigrafie ossee sono state analizzate visivamente da un medico nucleare esperto. Il flare alla scintigrafia ossea è stato definito come ≥2 nuove lesioni dopo 3 cicli di radium-223 e con nessuna nuova lesione alla fine dei 6 cicli di radium-223 indipendentemente dai livelli del PSA. Inoltre, tutte le immagini delle scintigrafie ossee sono state analizzate con l'Exini bone scan index (BSI) program.

Risultati

Tra Maggio 2013 e Marzo 2017, un totale di 19 pazienti (età mediana 74 anni) con mCRPC e metastasi ossee è stato trattato con radium-223 e incontrava i criteri di inclusione. La TC e la scintigrafia ossea di baseline erano state effettuate 34 (range 8-71) e 33 (8-65) giorni di mediana prima del primo ciclo di radium-223. Il BSI mediano prima di iniziare il radium-223 era 1.84 (0.25-8.77) e il numero di lesioni ad alta probabilità era 13 (3-59).

Risultati dell'Imaging del trattamento con radium-223

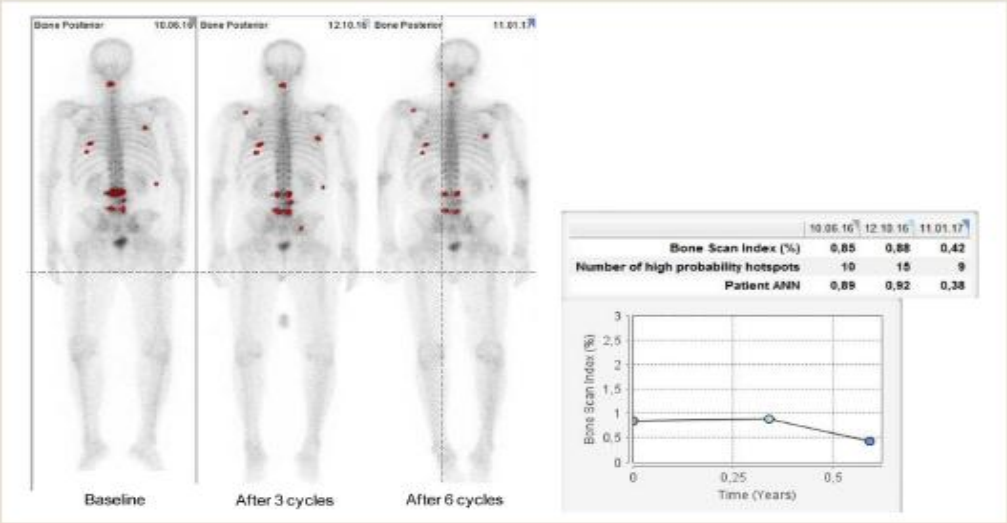
Dopo 3 cicli di radium-223, un aumento di ≥2 lesioni è stato diagnosticato sulla scintigrafia ossea di 4 dei 19 pazienti. Dopo 6 cicli di radium-223, solo 1 su 4 pazienti ha addizionali ≥2 nuove lesioni; 3 pazienti a questo momento hanno un numero stabile di lesioni. I dettagli di questi 4 pazienti sono riassunti nella tabella 1+figura 1

Table 1 Characteristics of 4 Patients With Possible Bone Scintigraphy Flare While Receiving Radium-223 Therapy

Patient No.	Demographic Data at Initiation of Therapy	Prior Treatments for mCPRC	Bone Scintigraphy Data at Initiation of Therapy	Concomitant Treatment With Radium-223 (If Yes, Comment)	Bone Scintigraphy at 3 Months	Bone Scintigraphy at 6 Months	Interpretation and Comments
1	• Age: 59 years • PSA: 31.3 µg/L • ALP: 88 U/L	• mCRPC treatments: none • Denosumab: Yes	• Bone scintigraphy to first radium-223 injection: 28 days • BSI at start: 0.94 • No. of high-probability hot spots: 13	• mCRPC treatments: abiraterone (start 4 months after initiation of radium-223)	• No. of new lesions: 2 • BSI: 1.53 • No. of high-probability hot spots: 18	• No. of new lesions: 0 • BSI: 1.52 • No. of high-probability hot spots: 18	Flare phenomenon possible, but confounder with initiation of abiraterone while receiving radium-223
2	• Age: 74 years • PSA: 8.15 µg/L • ALP: 45 U/L	• mCRPC treatments: none • Denosumab: Yes	• Bone scintigraphy to first radium-233 injection: 34 days • BSI at start: 0.43 • No. of high-probability hot spots: 3	• mCRPC treatments: enzalutamide (concomitant initiation with radium-223) • Denosumab	• No. of new lesions: 2 • BSI: 0.44 • No. of high-probability hot spots: 5	• No. of new lesions: 0 • BSI: 0.28 • No. of high-probability hot spots: 3	Flare phenomenon, but combination treatment with enzalutamide, not radium-223 monotherapy
3	• Age: 83 years • PSA: 34.8 µg/L • ALP: 43 U/L	• mCRPC treatments: abiraterone, docetaxel • Denosumab: yes	• Bone scintigraphy to first radium-233 injection: 27 days • BSI at start: 0.50 • No. of high-probability hot spots: 3	• mCRPC treatments: no • Denosumab	• No. of new lesions: 10 • BSI: 1.16 • No. of high-probability hot spots: 13	• No. of new lesions: > 3 • BSI: 1.43 • No. of high-probability hot spots: 16	No flare; second bone scintigraphy confirmed disease progression in bone
4	• Age: 69 years • PSA: 43.2 µg/L • ALP: 59 U/L	• mCRPC treatments: abiraterone, docetaxel • Denosumab: yes	• Bone scintigraphy to first radium-233 injection: 39 days • BSI at start: 0.85 • No. of high-probability hot spots: 10	• mCRPC treatments: abiraterone (begin 9 months before initiation of radium-223) • Denosumab	• No. of new lesions: 5 • BSI: 0.88 • No. of high-probability hot spots: 15	• No. of new lesions: 0 • BSI: 0.42 • No. of high-probability hot spots: 9	Flare phenomenon confirmed (Figure 1)

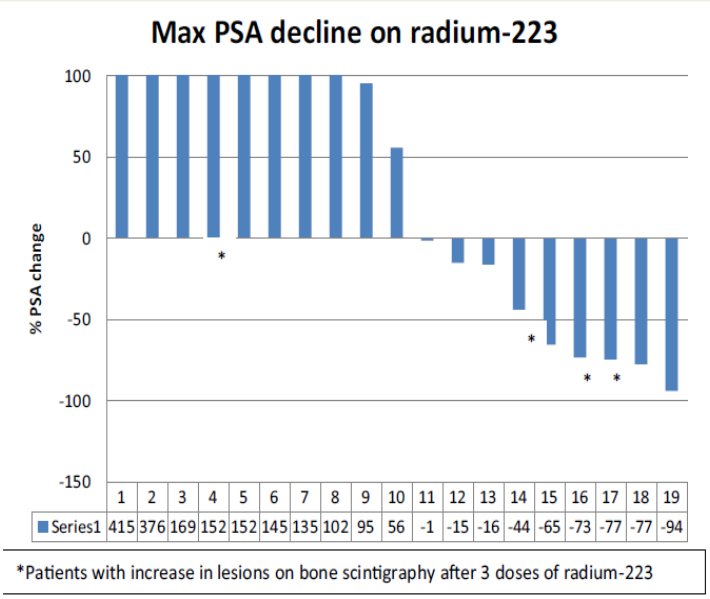
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; BSI = bone scan index; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen.

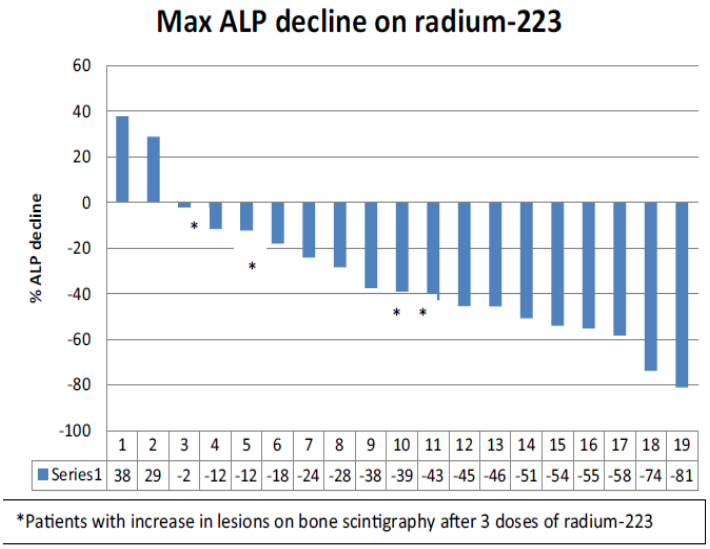
Figure 1 Posterior View of Bone Scintigraphy and Bone Scan Index in Patient With Increase in Bone Lesions. Shown (Left to Right) are Bone Scintigraphy and Bone Scan Index at Baseline, After 3 Cycles of Radium-223 Showing Increase in number of Bone Lesions, and After 6 Cycles of Radium-223 Showing Decrease in number of Bone Lesions



Le caratteristiche di rilievo dei 4 pazienti con un aumento del numero delle lesioni dopo 3 ciclio di radium-223 sono le seguenti: 3 di 4 non erano pretrattati con chemioterapia, il PSA mediano all'inizio del radium era 33.1 µg/L (range: 8.15-43.2 µg/L), la fosfatasi alcalina mediana era 45 U/L (range 43-88 U/L) e il tempo mediano tra esecuzione della scintigrafia ossea e prima seduta di radium era 28 giorni (range 27-39 giorni) (figura 2).

Figure 2 Biochemical Results Obtained for (Top) PSA and (Bottom) ALP After Radium-223 Therapy





Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; PSA = prostate-specific antigen.

Alla TC dopo 3 cicli di radium-223, un paziente mostrava riduzione delle lesioni peritoneali; gli altri 3 pazienti avevano malattia stabile.

Per l'intera coorte dei 19 pazienti che hanno eseguito scintigrafia ossea, il numero medio di lesioni ad alta probabilità era 13 (range 3-59); dopo 3 cicli di radium-223, il numero era stabile a 13 (2-53), e dopo 6 cicli di radium-223 era 11 (2-53). Il BSI medio al baseline era 1.84 (0.25-8.77) ed è migliorato a 1.16 (0.14-6) dopo 3 cicli e 1.34 (0.18-5.55) alla fine della terapia (tabella 2).

Table 2 Characteristics of 19 Patients Who Received Therapy With Radium-223

Characteristic	Value
Baseline Factors at Diagnosis and Prior Therapies	
Age at diagnosis (years)	64 (54-82)
Gleason score	9 (6-10)
Duration of Response to ADT	
≤1 year	6 (32%)
>1 year	13 (68%)
Prior Systemic Therapy	
Abiraterone	9 (47.4%)
Cabazitaxel	1 (5.3%)
Docetaxel	9 (47.4%)
Enzalutamide	3 (15.8%)
Bone Antiresorptive Therapy	
None	4 (21.1%)
Zoledronic acid	2 (10.5%)
Denosumab	14 (73.7%)
Baseline Factors at Initiation of Radium-223	
Age (years)	74 (59-88)
PSA (μg/L)	43.2 (8.1-519)
ALP (U/L)	68 (41-343)
Prior CT scan (days)	34 (8-71)
Prior bone scintigraphy (days)	33 (8-65)
Bone scan index (missing data n = 2)	1.84 (0.25-8.77)
No. of high-probability lesions	13 (3-59)
Patient Characteristics After 3 Cycles of Radium-223	
PSA (μg/L)	76.6 (20.4-575)
PSA Decline	
≥ 30%	5 (26%)
≥ 50%	5 (26%)
ALP (U/L)	58 (32-169)
ALP Decline	
≥ 30%	11 (58%)
≥ 50%	4 (21%)
Bone scan index (missing data n = 2)	1.16 (0.14-6)
No. of high-probability lesions	13 (2-53)
No. patients who received CT scan	19
RECIST Evaluation	
Stable	16 (84%)
Progressive disease (lymph nodes N = 2, visceral N = 1)	3 (16%)
Bone Scintigraphy	
Stable	2 (11%)
Decreased intensity but same no. of lesions	10 (53%)
≥ 2 new lesions	4 (21%)
Increased intensity but same no. of lesions	3 (37%)
Patient Characteristics After 6 Cycles of Radium-223	
PSA (μg/L) (missing data n = 1)	47.5 (2.23-684)

Table 2 Continued

Characteristic	Value
PSA Decline	
≥ 30%	4 (22%)
≥ 50%	4 (22%)
ALP (U/L) (missing data n = 1)	56.5 (33-176)
ALP Decline	
≥ 30%	7 (39%)
≥ 50%	3 (17%)
Bone scan index (missing data n = 2)	1.34 (0.18-5.55)
No. of high-probability lesions found on bone scan	11 (2-53)
No. patients who received CT scan	19
RECIST Evaluation	
Stable	15 (79%)
Progressive disease (visceral N = 2, other [prostate, epidural] N = 2)	4 (21%)
Bone Scintigraphy	
Stable	8 (42%)
Decreased intensity but same no. of lesions	8 (43%)
≥ 2 new lesions	3 (16%)
Increased intensity but same no. of lesions	0

Data are presented as median (range) or n (%).
Abbreviations: ADT = androgen deprivation therapy; ALP = alkaline phosphatase; CT = computed tomography; PSA = prostate-specific antigen; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Dopo 3 cicli di radium-223, la malattia era stabile alla TC secondo i Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in 16 (84%) dei 19 pazienti e in progressione nei restanti 3 (16%) pazienti. Dopo 6 cicli di radium-223, malattia stabile veniva documentata con la TC di 15 (79%) dei 19 pazienti e progressione secondo i criteri RECIST in 4 (21%) pazienti. La progressione radiologica era documentata principalmente a livello linfonodale dopo 3 cicli e a livello polmonare, epatica e prostatica dopo 6 cicli di radium-223 (Tabella 2).

Conclusioni

L'imaging regolare (ogni 3 mesi) può essere d'aiuto per il monitoraggio dei pazienti con mCRPC che stanno effettuando trattamento con Radium-223.
Il fenomeno del flare, che è stato descritto per altre terapie del mCRPC sembra non comune nei pazienti trattati con radium-223.
Importante, l'incremento nel numero delle lesioni ossee dopo 3 cicli di radium-223 non deve esser interpretato automaticamente come progressione di malattia, piuttostodeve essere interpretato alla luce del contesto clinico.

Bibliografia

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49:1374-403.
2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369:213-23.
3. Keizman D, Fosboel MO, Reichegger H, et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases—analysis of an international multicenter database. Prostate Cancer Prostat Dis 2017; 20:289-93.
4. Sartor O, Heinrich D, Mariados N, et al. Re-treatment with radium-223: first experience from an international, open-label, phase I/II study in patients with castrationresistant prostate cancer and bone metastases. Ann Oncol 2017; 28:2464-71.
5. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. Clin Cancer Res 2011; 17:4854-61.
6. Messiou C, Cook G, Reid AH, et al. The CT flare response of metastatic bone disease in prostate cancer. Acta Radiol 2011; 52:557-61.
7. Morris MJ, Autio KA, Basch EM, Danila DC, Larson S, Scher HI. Monitoring the clinical outcomes in advanced prostate cancer: what imaging modalities and other markers are reliable? Semin Oncol 2013; 40:375-92.
8. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008; 26:1148-59.
9. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol 2016; 34:1402-18.