

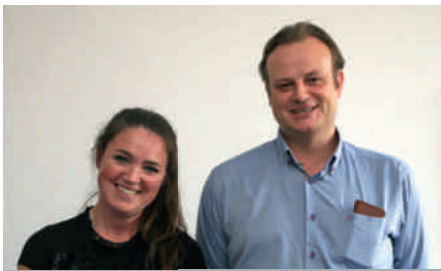
'The Radium Water Worked Fine until His Jaw Came Off'... of hoe giftig kan zijn voor **botgemetastaseerd prostaatcarcinoom**



dr. Natascha Walgraeve, dr. Frank De Geeter & dr. Anja Van den Eeckhaut

dienst Nucleaire Geneeskunde
campus Sint-Jan

Sinds de ontdekking van het eerste radiumisotoop aan het einde van de 19^{de} eeuw legde de kennis over dit chemische element en over diens negatieve zowel als positieve eigenschappen een hele weg af. Recente studieresultaten brachten het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV ertoe radium-223 chloridetherapie op beide campussen toe te voegen aan de behandelingsopties voor prostaatkankerpatiënten met osteoblastische skeletmetastasen.



dr. Gaëtane Ceulemans & dr. Kristoff Muylle

dienst Nucleaire Geneeskunde
campus Henri Serruys

In samenwerking met de diensten Urologie, Radiotherapie & Oncologie

Biologische effecten

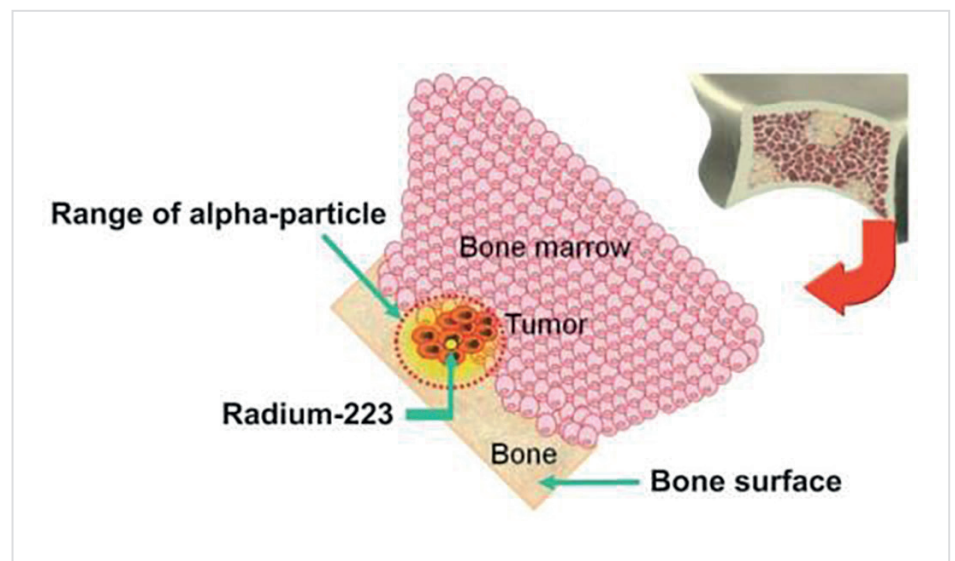
Toen Marie Curie en haar man Pierre er in 1898 in slaagden twee tot dan onbekende, sterk radioactieve elementen te isoleren, noemden ze het eerste 'polonium', naar Polen – het geboorteland van Marie, en het tweede 'radium', een van het Latijn afgeleide verwijzing naar de stralen die het element afgaf. De radioactiviteit van dat laatste element was zo sterk dat het een feeëriek groen licht afgaf in het donker.

Het radiumisotoop dat de Curies ontdekten was radium-226. Dit komt het frequentst voor omdat het van alle radiumisotopen het langste halfleven heeft: 1600 jaar. Sommige biologische effecten ervan werden al snel duidelijk. Toen fysicus Antoine Becquerel enkele uren met een flesje radium in zijn zak rondliep, merkte hij tot zijn verbazing op dat er een huidulceratie was ontstaan.

Enthousiast bond Pierre Curie een buisje gevuld met radium aan zijn arm, waarna hij tot zijn grote vreugde eveneens een soort van brandwonde vaststelde. Al snel ontstond het idee om kanker te behandelen met dit nieuwe type straling.

Helende krachten

Men ontdekte ook dat radium in het gesteente van sommige natuurlijke warmwaterbronnen bij zijn radioactief verval kortlevend radioactief radon-222 gas afgeeft aan het water. De conclusie was duidelijk: deze elementen waren vermoedelijk verantwoordelijk voor de helende krachten die al sinds eeuwen aan dergelijke bronnen werden toegeschreven. Het idee groeide dat radioactiviteit in hoge dosissen destructief was, maar in lage dosissen positieve effecten had.



Het korte stralingsbereik van radium-223 houdt zowel de myelosuppressie als de effecten op de andere omliggende weefsels minimaal, ondanks de inbouw van het element in het aanliggende bot.



Meer info beschikbaar in de azlink-app





Begin jaren 20 adverteerde de voedings- en verzorgingsindustrie de helende krachten van radium. Radiumisotopen vonden hun weg naar tal van producten, zoals huidcrèmes, suppo's en tonische radiumdrankjes.

In het begin van de jaren 20 ontstond daardoor een heuse 'radium-industrie': het werd toegevoegd aan producten zoals tandpasta, lippenstift, huidcrèmes, chocolade en potentieverhogende suppo's. Tonische radiumdrankjes werden een ware rage, maar waren duur en vooral weggelegd voor de high society. Een grote fan was de rijke New Yorkse industrieel Eben Byers. In drie jaar tijd consumeerde hij meer dan 1000 flesjes 'Radithor', dat 1 microcurie radium-226 en 1 microcurie radium-228 bevatte. Hij deelde het goedje uit aan familie en vrienden, en liet ook zijn renpaarden ervan drinken. Tot hij ziek werd. *The Wall Street Journal* blokletterde: 'The Radium Water Worked Fine until His Jaw Came Off'. Het radium, dat zich gedraagt als calcium, had zich in zijn botten geaccumuleerd en daar een verregaande destructie veroorzaakt. Radiumvergiftiging was reeds bekend bij fabrieksarbeidsters die wijzerplaten met fluorescerende radiumverf beschilderden en systematisch de penseeltip in hun mond staken om nauwkeuriger te kunnen werken, maar radiumvergiftiging bij een societyfiguur was ongezien. Byers stierf in 1932 en het schandaal van zijn dood zorgde voor een snelle ineenstorting van de radioactieve kwakzalverij en voor een strengere wetgeving over het gebruik van radioactieve producten.

Celdodende alfastraling

De toxiciteit bij ingestie van radium is vooral toe te schrijven aan de emissie van alfastraling. Alfastraling bestaat uit zware heliumkernen, reikt slechts 100µm ver in weefsel, maar zorgt op zijn korte pad wel voor onherstelbare dubbelstrengige DNA-breuken.

Maar laat het nu net de radiumeigenschappen zijn die Eben Byers fataal werden, namelijk de aviditeit

voor (snel prolifererend) bot en de celdodende alfastraling, die tegenwoordig positief kunnen bijdragen tot de behandeling van osteoblastische skeletmetastasen.

Een recente studie wees uit dat radium-223 de overleving van prostaatkankerpatiënten met uitzaaingen in het bot en die niet meer gevoelig zijn voor een hormonale behandeling, met gemiddeld 3,6 maanden verbeterd ten opzichte van placebo's.^[1] Het heeft daarbij ook een gunstig effect op de levenskwaliteit: de verschijning van de eerste skeletale symptomen wordt gemiddeld met 5,8 maanden uitgesteld.

Radium-223 heeft met 11,4 dagen een veel korter halfleven dan de hierboven beschreven zuster-elementen. Zijn verval verloopt over 6 dochternucliden, elk met een zeer kort halfleven (milliseconden tot minuten) tot stabiel lood-207. Tijdens deze vervalketting wordt voor 95,3% alfastraling gegenereerd. Het korte stralingsbereik zorgt ervoor dat, ondanks de inbouw van het element in het aanliggende bot, de myelosuppressie minimaal is, evenals de effecten op de andere omliggende weefsels. Globaal genomen traden er in de studie minder bijwerkingen op in de radiumgroep dan in de placebogroep. Naast lichte myelosuppressie kunnen diarree, nausea en braken optreden wegens de partiële gastro-intestinale excretie.

Therapeutische optie

In de nucleaire geneeskunde ondergaan patiënten met osteoblastische botmetastasen van diverse oorsprong al langer behandelingen met botzoekende betastralers, zoals strontium-89 en samarium-153m lexidronam. Deze producten kunnen botpijn verlichten, maar een overlevingsvoordeel werd nooit aangetoond.

De therapie met radium-223 chloride (Xofigo®) wordt onder strikte voorwaarden terugbetaald en sinds kort op twee campussen van het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV toegepast. Ze vormt een extra aanvulling op het reeds bestaande arsenaal aan therapeutische mogelijkheden voor gemetastaseerd prostaatcarcinoom, zoals hormonale therapie, externe radiotherapie en chemotherapie. Het gaat steeds om een multidisciplinaire beslissing genomen door een team van urologen, radiotherapeuten, oncologen en isotopisten. Patiënten komen in aanmerking wanneer ze ziekteprogressie vertonen van een botgemetastaseerd, castraatresistent prostaatcarcinoom, geen lymfeklier- (>3cm) of viscerale metastasen hebben en nog geen voorafgaande chemotherapie met docetaxel kregen. De behandeling bestaat uit zes ambulante intraveneuze injecties, met intervallen van vier weken.

Referenties

1. Parker, C., et al. (2013). Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 369, 213-23.
2. Macklis, R.M. (1993). The Great Radium Scandal. *Scientific American*, augustus.
3. Wikipedia