

Metastatski, na kastracijo odporen  
rak prostate-radionuklidi, zaviralec  
imunskih nadzornih točk  
in zaviralci poli-ADP-riboza  
polimeraze  
Metastatic castration-resistant  
prostate cancer:  
Radionuclides, immune check-point  
inhibitor  
and poly (ADP-ribose) polymerase  
inhibitors

**Marina Mencinger**

---

Asist. dr. Marina Mencinger, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki  
inštitut Ljubljana

**POVZETEK**

V pričujočem prispevku opisujemo zdravila z različnim mehanizmom delovanja: radij-223 (Ra-223), lutecij-177-PSMA-167 (Lu-177-PSMA), zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) ter zaviralci poli-ADP-riboza polimeraze (PARP), ki so bila v zadnjih letih registrirana s strani ameriške in/ali evropske agencije za zdravila (angl. FDA, EMA) za zdravljenje bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP).

**Ključne besede:** metastatski, na kastracijo odporen rak prostate, radij-223, lutecij-177-PSMA-167, zaviralec imunskih nadzornih točk, zaviralec poli-adp-riboza polimeraze

## **ABSTRACT**

In the present summary we describe novel agents: radium-223 (Ra-223), lutecium-177-PSMA-167 (Lu-177-PSMA), immune check-point inhibitor (ICI) and poly (adp-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, having different mechanism of action, all registered in the last years by FDA or/and EMA for patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC).

**Keywords:** metastatic castration-resistant prostate cancer, radium-223, lutecium-177-PSMA-167, immune check-point inhibitor, poly (adp-ribose) polymerase inhibitor

## **UVOD**

Tudi pri metastatskem raku prostate gre za renesančno obdobje, saj je na tržišču prisotnih vse več učinkovitih zdravil z različnim mehanizmom delovanja, ki so bila preizkušena v kastracijskem obdobju, za katerega pa še vedno velja, da je neozdravljivo. Menjava mehanizma delovanja ob napredovanju osnovne bolezni je eden temeljnih principov sistemskega zdravljenja, vse bolj pa se, predvsem zaradi heterogenosti bolezni, preučuje učinkovitost kombinacij zdravil.

## **Ra-223**

Ra-223 je izotop radija, alfa sevalec ter kalcimimetik, ki deluje na področjih povečane osteoblastne aktivnosti. Pri EMI je registriran za bolnike s kostnimi zasevki, ki so predhodno že prejeli docetaksel in enega od novejših hormonskih zdravil oz. niso primerni za tovrstna zdravljenja. Ra-223 je v raziskavi faze III podaljšal preživetje bolnikov z mKORP v primerjavi s placebom pred docetakselom in po njem. Bolniki z visceralnimi zasevki ter večjimi masami v bezgavkah za tovrstno zdravljenje niso primerni, saj zdravilo nima prijemališča

zunaj kosti. Pri bolnikih z manjšim bremenom bolezni (manj kot šest kostnih zasevkov) ter nižjo, normalno vrednostjo alkalne fosfataze, pa podanalize niso pokazale dobrobiti Ra-223, zato se v teh primerih zdravljenje z Ra-223 odsvetuje. Najpogostejši neželeni učinki so supresija kostnega mozga, zato morajo imeti bolniki primerno krvno sliko, ki se preverja pred vsako aplikacijo zdravila.

## ZAVIRALCI PARP

Zaviralci PARP so utrli pot personalizirani medicini pri raku prostate. Približno četrtnina bolnikov z mKORP je nosilec somatskih ali zarodnih različic v genih, vpletenih v popravljalni mehanizem DNA. Te najdbe so povezane s prognozično manj ugodnim potekom bolezni. Zaviralci PARP zavirajo protein PARP in s tem preprečujejo popravilo enojnih zlomov DNA ter posledično povzročijo apoptozo tumorske celice. Olaparib, eden od predstavnikov zaviralcev PARP, je v raziskavi faze III, PROfound, podaljšal preživetje bolnikov z mKORP, ki imajo vsaj eno patološko različico v genih *BRCA1*, *BRCA2* ali *ATM* in ki so predhodno že prejeli vsaj en red z novejšim hormonskim zdravilom. Srednje preživetje v skupini z olaparibom je bilo 19,1 mesecev proti 14,7 mesecev v kontrolni skupini, ki je bila druga izbira novejšega hormonskega zdravila (HR=0,69; 95 % IZ [0,50, 0,97]; p=0,02). EMA je registrirala olaparib za tiste bolnike z mKORP, ki imajo patološke različice v genih *BRCA 1* in *BRCA2*, ne pa tudi *ATM*, ki je redkejša alteracija in ima zato manj prepričljive dokaze o dobrobiti v preživetju.

Nadalje je bil olaparib preučevan v kombinaciji z novejšim hormonskim zdravilom v prvem redu zdravljenja, in sicer v raziskavi faze III, PROpel, pri vseh bolnikih, ne glede na prisotnost patoloških različic. V vmesni analizi so prikazali prednost kombinacije olaparib+abirateron acetat (AA) proti AA samem v primarnem cilju, času do radiološko potrjenega napredovanja bolezni, ki je bilo 24,8 mesecev proti 16,6 mesecev (HR 0,61, 95 % IZ [0,49, 0,74]; p=0,004). Podatki za celotno preživetje še niso na voljo. Varnost kombinacije obeh zdravil je bila skladna s pričakovanji.

V podobno zasnovani raziskavi faze III, MAGNITUDE, je niraparib v kombinaciji z AA prav tako pokazal prednost kombinacije proti AA samem v času do radiološko potrjenega napredovanja bolezni (16,6 mesecev proti 10,9 mesecev ( HR 0,73, 95 % IZ [0,56-0,96 ] ; p =0,0217), vendar le pri bolnikih z mKORP, nosilcih mutacij v genih, ki sodelujejo pri popravilu DNA s homologno rekombinacijo.

### **Lu-177-PSMA**

Lu-177-PSMA je tarčni sevalec beta, s katerim je označeno protitelo proti PSMA (za prostato specifični membranski antigen), ki se izraža na tumorskih celicah raka prostate. Lu-17-PSMA je v raziskavi faze III, VISION, podaljšal čas do napredovanja ter celotno preživetje pri bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z dvema redoma zdravljenj, torej novejšim hormonskim zdravilom ter taksani, in so izražali PSMA protein pri preiskavi PSMA PET-CT. V kontrolni skupini niso smeli prejeti Ra-223, kemoterapije ali zaviralcev imunskih nadzornih točk. Srednje celotno preživetje je bilo 15,3 mesecev proti 11,3 mesecev (HR 0,62; 95 % IZ [0,52, 0,74], p<0,001). V skupini z Lu-177-PSMA je bilo več neželenih učinkov stopnje III, predvsem suhih ust, a kakovost življenja ni bila bistveno znižana.

Pri večini navedenih raziskav z zaviralci PARP ter z Lu-177-PSMA so bolniki v kontrolnih skupinah prejeli ponovno novejše hormonsko zdravilo, čeprav je poznano iz literature, da je sekvencioniranje novejših hormonskih zdravil redkeje učinkovito.

Za namen zdravljenja z zaviralci PARP v monoterapiji izvajamo genotipizacijo somatskih različic s sekvencioniranjem naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS) genov, ki sodelujejo pri popravilu DNA s homologno rekombinacijo. Testiramo zasevke ali primarni tumor, saj se mutacijski status lahko razlikuje med primarnim tumorjem in zasevkom. Ker

z metodo NGS ni možno ločiti somatskih od zarodnih različic, ob potrditvi somatske različice v genih *BRCA2* in *BRCA1* izvedemo tudi testiranje na dedne različice. Olaparib je registriran pri EMI pri bolnikih z mKORP s somatskimi kot zarodnimi različicami v omenjenih popravljalnih genih, ki so bili že zdravljeni z enim od novejših hormonskih zdravil.

## **ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK**

Vloga zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) kot monoterapije pri mKORP je manj dorečena. Po smernicah NCCN se priporoča testiranje na možne napovedne dejavnike za odgovor na pembrolizumab, če so druge možnosti zdravljenja izčrpane. Ti napovedni dejavniki so bili izbrani na podlagi kliničnih raziskav faze II in III (Keynote 158, Keynote 177), ki so potrdile učinkovitost pembrolizumaba pri različnih solidnih tumorjih z visokim tumorskim mutacijskim bremenom (angl. TMB-H) in/ali visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (angl. MSI-H). PD-L1 testiranje ima pri raku prostate zgolj akademski pomen in se ni izkazal kot dober napovedni dejavnik za odgovor na zdravljenje z ZINT.

Podatkov o učinkovitosti ZINT kot monoterapije neposredno pri bolnikih z mKORP je malo. V raziskavah faze III s pembrolizumabom, v katere so vključili bolnike z različnimi solidnimi tumorji z MSI-H ali TMB-H, je bilo namreč predstavnikov z rakom prostate malo. Aktualno pa poteka več prospektivnih raziskav faze I/II z ZINT v kombinaciji z drugimi imunostimulatorji, ki obetajo več kot zgolj ZINT sami pri mKORP.

Pembrolizumab kot eden od ZINT aktualno ni registriran s strani EME za zdravljenje bolnikov mKORP, pri katerih je bila ugotovljena v tumorskem tkivu MSI ali so bile ugotovljene alteracije v genih za popravljanje neujemanja oz. TMB-H. Tovrstno zdravljenje pa je priporočeno po smernicah NCCN v primeru izčrpanih drugih možnosti.

## ZAKLJUČEK

Če povzamemo, radionuklidi so primerni za zdravljenje širšega kroga bolnikov, medtem ko je nabor bolnikov, primernih za monoterapijo z zaviralci PARP ali ZINT, butičen. Vsekakor bo zanimivo slediti izsledkom raziskav, ki preučujejo kombinacije različnih zdravil. Izziv predstavlja izbor tarčne skupine z največjo dobrobitjo pri zdravljenju s kombinacijami zdravil in uravnoteženje učinkovitosti s toksičnostjo zdravil, tako za bolnika kot za državno blagajno, pri še vedno neozdravljivi bolezni.

## LITERATURA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2023 Prostate Cancer; Accessed [Nov 6th 2022].
2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013
3. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020
4. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021
5. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* 2022
6. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2021