

TERANOSTIČNO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Povzetek

Teranostika je opredeljena kot uporaba enega radiofarmaka, usmerjenega proti določeni tarči, v diagnostični namen, drugega radiofarmaka, usmerjenega proti isti tarči, pa v terapevtski namen. Pri teranostičnem zdravljenju razsejanega, proti kastraciji odpornega raka prostate (angl. metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC) je tarčni receptor prostatični specifični membranski antigen (PSMA), ki je v povprečju izražen pri približno 85 % bolnikov z mCRPC. Pri raku prostate v diagnostični namen na peptidni ligand vežemo pozitronski sevalec fluor-18 (¹⁸F) (¹⁸F-DCFPyL [piflufolostat]) ali galij-68 (⁶⁸Ga) (⁶⁸Ga-PSMA-11, [gozetotid]), v terapevtski namen pa visokoenergijski β-sevalec lutecij-177 (¹⁷⁷Lu) (¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [¹⁷⁷Lu-vipivotid tetraksetan] ali ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T). Teranostično zdravljenje bolnikom z mCRPC lahko podaljša življenje in tudi izboljša njegovo kakovost. Za teranostično zdravljenje so primerni bolniki, pri katerih je dokazana dokaj homogena izraženost PSMA v tumorskem tkivu in ki so zmožni ustrezno sodelovati po aplikaciji teranostične terapije.

Ključne besede: teranostika, razsejan, na kastracijo odporen rak prostate, ⁶⁸Ga-PSMA-11, ¹⁸F-DCFPyL, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T

Uvod

Rak prostate je drugi najpogostejši rak pri moških. Najučinkovitejše oblike zdravljenja pri bolnikih z napredovalim rakom prostate so poleg že dolgo uveljavljenega kastracijskega zdravljenja tudi antiandrogeni 2. generacije (abirateron acetat, apalutamid, darolutamid in enzalutamid) ter taksanski citostatiki. Slikovna diagnostika pri zgodnjem in napredovalem raku prostate vključuje konvencionalno slikovno diagnostiko (tj. računalniška tomografija [CT] in scintigrafija okostja) in sodobno slikovno diagnostiko, vključno s pozitronsko izsevno tomografijo (ang. positron emission tomography, PET). Teranostično zdravljenje, ki temelji na diagnostični preiskavi PET/CT, se postopoma

uvečjavlja tudi pri razsejanem, proti kastraciji odpornem raku prostate (angl. metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC).

Kaj je teranostično zdravljenje raka prostate?

Teranostika (angl. theranostic; **therapeutic and diagnostic**) je v nuklearni medicini opredeljena kot uporaba enega radiofarmaka v diagnostični namen, drugega radiofarmaka, usmerjenega proti isti tarči, pa v terapevtski namen. Vektor, na katerega je vezan radionuklid, je lahko peptidni ligand ali monoklonsko protitelo. V primeru teranostičnega zdravljenja napredovalega raka prostate je tarčni receptor prostatični specifični membranski antigen (PSMA), ki je v povprečju izražen pri približno 85 % bolnikov z mCRPC. Znano je, da je pri bolj agresivnem raku prostate PSMA izražen izraziteje kot pri manj agresivnem raku. Pri raku prostate v diagnostični namen na peptidni ligand vežemo pozitronski sevalec fluor-18 (^{18}F) (^{18}F -DCFPyL [piflufolastat] ali galij-68 (^{68}Ga) (^{68}Ga -PSMA-11, [gozetotid]), v terapevtski namen pa β -sevalec lutecij-177 (^{177}Lu) (^{177}Lu -PSMA-617 [^{177}Lu -vipivotid tetraksetan] ali ^{177}Lu -PSMA-I&T). Z diagnostičnim slikanjem PET/CT pred pričetkom zdravljenja, pri katerem uporabimo ^{68}Ga -PSMA-11 ali ^{18}F -DCFPyL, prikažemo breme bolezni, ki bi ga bomo zdravili z ^{177}Lu -PSMA-617 ali ^{177}Lu -PSMA-I&T. Nekateri radionuklidi poleg sevanja, ki služi v terapevtski namen, oddajajo tudi γ -žarke ali pozitrone, ki omogočijo slikovno spremljanje radionuklida v realnem času. V primeru ^{177}Lu , pri katerem v terapevtski namen izkoriščamo visokoenergijsko β -sevanje, sočasno γ -sevanje omogoča spremljanje razporeditve ^{177}Lu -PSMA-617 v telesu in dozimetrijo. S teranostičnim zdravljenjem lahko naslovimo tudi problem heterogenosti rakavih celic, ki predstavlja največjo oviro v razvoju učinkovitih protirakavih zdravil. Medtem ko z diagnostičnim slikanjem PSMA-PET/CT lahko ugotovimo morebitno heterogeno izraženo PSMA v zasevkih raka prostate, s terapevtskim β -sevanjem lahko vplivamo tudi na rakave celice, ki PSMA ne izražajo, se pa te celice nahajajo v neposredni bližini tistih celic, ki PSMA izražajo.

Pomembnejše klinične raziskave

Pomembnejše klinične raziskave, ki so preskušale učinkovitost ^{177}Lu -PSMA-617 pri bolnikih z mCRPC, so prikazane v Tabeli 1. Ne glede na vpliv na preživetje, je zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA-617 v vseh treh raziskavah bolnikom izboljšalo kakovost življenja. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z ^{177}Lu -PSMA-617 so utrujenost, mielosupresija, suha usta in slabost.

Tabela1. Pomembnejše klinične raziskave s teranostičnim zdravljenjem pri raku prostate

Klinična raziskava	Primerjava	Izsledki
VISION (faza III) Po antiandrogenih in taksanih	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + standardno zdravljenje vs. standardno zdravljenje	OS: 15.3. vs. 11.3 mes; HR 0.62; p<0.001 rPFS: 8.7 vs. 3.4 mes, HR 0.40; p<0.001 Izboljšana kakovost življenja
TheraP (faza II) Po antiandrogenih in docetakselu	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 vs. Kabazitaksel	PSA odg.: 66% vs. 37%; p<0.0001 Celokupni objektivni odgovor: 49% vs. 24% Brez razlik v preživetju ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 manj toksičen Izboljšana kakovost življenja
PSMAfore (faza III) Po antiandrogenih	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 vs. alternativni androgen	rPFS: 12.0 vs. 5.6 mes; HR 0.43; 95% CI 0.33 to 0.54 Brez razlik v preživetju Izboljšana kakovost življenja

HR: razmerje tveganj; OS: celotnoprživetje, rPFS: preživetje brez radiološkega napredovanja bolezni

Na osnovi klinične raziskave VISION je Evropska agencija za zdravila odobrila ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 za teranostično zdravljenje bolnikov z mCRPC. Akademske in retrospektivne klinične raziskave so pokazale, da sta farmakokinetika in dozimetrija ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T primerljivi. Kljub temu, da za ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T v tem trenutku nimamo tako trdnih dokazov glede učinkovitosti in varnosti kot za ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, se zdravljenje z ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T vseeno smatra kot primerna alternativa zdravljenju z ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Kdo je primeren za teranostično zdravljenje?

Za teranostično zdravljenje bolnik mora izpolnjevati določene pogoje in kriterije. Zaenkrat so za tovrstno zdravljenje primerni samo tisti bolniki z mCRPC, ki so predhodno že bili zdravljeni z antiandrogeni 2. generacije in taksanskimi citostatiki. V klinični raziskavi faze III VISION so sodelovali bolniki, pri katerih je standardiziran nivo privzema (SUV) diagnostičnega radiofarmaka (⁶⁸Ga-PSMA-11) v tumorskem tkivu bil večji kot v jetrih. Bolniki z zasevki v mehkih tkivih, ki PSMA niso izražali, v raziskavi niso mogli sodelovati. V raziskavi VISION so mehko-tkivni zasevki bili definirani kot: (i) patološke bezgavke, večje kot 2,5 cm, (ii) zasevki v čvrstih organih, večji kot 1 cm, in (iii) kostni zasevki z mehko-tkivno komponento, večjo kot 1 cm. V raziskavi TheraP so bili kriteriji strožji. Bolniki so morali v vsaj v eni leziji imeti maksimalni SUV 20 in v vseh merljivih lezijah maksimalni SUV več kot 10. Čeprav je sedaj znano, da ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nudi večjo korist bolnikom z večjim privzemanjem

radiofarmaka, imajo od tovrstnega zdravljenja korist tudi bolniki z manj intenzivno izraženostjo PSMA v tumorskem tkivu. Zato je za zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA-617 danes v širši uporabi kriterij izraženosti PSMA, ki je bil uporabljen v raziskavi VISION.

Prve dni po aplikaciji ^{177}Lu -PSMA-617 bolnik v okolico oddaja potencialno škodljivo sevanje na dva načina: (i) iz telesa in (ii) preko izločenega urina. Varovanje pred sevanjem v bolnišnici in v domačem okolju mora biti v skladu z ustrežno nacionalno zakonodajo. Relativne kontraindikacije za zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA-617 so: (i) pričakovana življenjska doba manj kot 3 mesece, (ii) stanje splošne zmogljivosti ECOG (angl. Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 3 , (iii) neobvladljiva urinska inkontinenca oziroma obstrukcija urotrakta, (iv) neobvladana psihiatrična bolezen ali druge hude pridružene bolezni, (v) akutna okužba in (vi) huda mielosupresija.

Zaključek

Možnosti zdravljenja bolnikov z mCRPC so vse večje. Teranostično zdravljenje bolnikom lahko podaljša življenje in tudi izboljša njegovo kakovost. Za tovrstno zdravljenje morajo biti izpolnjeni določeni kriteriji in pogoji, kot sta na primer dokaj homogena izraženost PSMA v tumorskem tkivu in ustrezno sodelovanje bolnika po aplikaciji terapije. V kratkem bo teranostično zdravljenje za bolnike z mCRPC na voljo tudi v Sloveniji.

Literatura

1. Garje R, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on ^{177}Lu -PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Rapid Recommendation. *J Clin Oncol.* 2022;40(31):3664-66. doi: 10.1200/JCO.22.01865.
2. Garje R, Hope TA, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on ^{177}Lu -PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Q and A. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(3):132-5. doi: 10.1200/OP.22.00753.
3. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS, et al. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(8):534-50. doi: 10.1038/s41571-022-00652-y.
4. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023 Jul;50(9):2830-45. doi: 10.1007/s00259-023-06255-8.
5. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
6. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10276):797-804. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3