

TERANOSTIČNO ZDRAVLJENJE – NOV PRISTOP V ZDRAVLJENJU NAPREDOVALEGA RAKA PROSTATE

Daša Bosilj, dr. med¹, Tina Pavlin, dr. med^{2,3}, izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.^{2,3}

¹ Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

² Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

³ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

Teranostika je sorazmerno nova veja nuklearne medicine, ki tako v diagnostične kot tudi v terapevtske namene uporablja vektorje, usmerjene proti specifičnim tarčam na rakavih celicah (tj. male molekule ali monoklonska protitelesa), na katere so vezani radionuklidni ligandi za zdravljenje (1). Lutecij-177 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [¹⁷⁷Lu-vipivotid tetraksetan] ali ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T) predstavlja novo možnost zdravljenja napreduvalnega raka prostate. Gre za majhno molekulo, na katero je vezan beta-sevalec, lutecij, kompleks se z visoko afiniteto veže na za prostato specifični membranski antigen (angl. *Prostate Specific Membrane Antigen – PSMA*). V nadaljevanju je predstavljen primer bolnika z rakom prostate, odpornim proti kastraciji, ki je po več linijah predhodnega sistemskega zdravljenja bil zdravljen z omenjeno terapijo v Innsbrucku v Avstriji. Primer bomo podkrepili s teoretično podlago.

Predstavitev primera

57-letni bolnik, brez pridruženih bolezni in z negativno družinsko anamnezo je leta 2014 zbolel s primarno razsejanim adenokarcinomom prostate, Gleason 7 (4+3), izhodiščni PSA > 5000 mcg/L, z velikim bremenom bolezni v kosteh in retroperitonealnih bezgavkah. V oktobru 2014 mu je bil uveden 1. red sistemskega zdravljenja z degareliksom, vendar se je že po nekaj mesecih razvila odpornost proti kastraciji. V aprilu 2015 je bil ob razvoju odpornosti proti kastraciji uveden 1. red zdravljenja, degareliksu je bil priključen enzalutamid, ki ga je bolnik prejemal štiri leta, do oktobra 2019. Ob razvoju proti kastraciji odporne bolezni je bolniku bila uvedena tudi podporna terapija z denosumabom. V oktobru 2019 je bil slikovno in laboratorijsko potrjen progres, zato je bilo sistemsko zdravljenje menjano z abirateron acetatom (2. red

zdravljenja), učinek katerega je bil pričakovano kratkotrajen, do aprila 2020, ko je bilo bolniku uvedeno sistemsko zdravljenje z docetakselom (3. red zdravljenja). Med sistemskim zdravljenjem z docetakselom ter dolgotrajno podporno terapijo z denosumabom se je pri bolniku razvila osteonekroza čeljustnice, ki je bila zdravljena z dolgotrajno antibiotično terapijo in operacijo. Sistemsko zdravljenje z docetakselom je bolnik prejemal intermitentno približno 12 mesecev, v aprilu 2021 je bilo uveden nov, 4. red sistema zdravljenja s kabazitakselom. Prejel je 19 aplikacij, ki jih je prenašal brez večjih neželenih učinkov, vendar je bil v januarju 2023 ponovno zabeležen slikovni in laboratorijski progres. Z bolnikom smo se začeli dogovarjati glede novega zdravljenja z lutecijem-177, v vmesnem času pa je prejel še V. red zdravljenja s karboplatinom. Bolnik je tekom večletnega zdravljenja tudi večkrat bil obsevan v predel simptomatskih skeletnih zasevkov. S sekvenciranjem naslednje generacije nismo dokazali zarodnih ali somatskih mutacij, tumor je bil mikrosatelitsko stabilen. Bolnik tako ni bil kandidat za zdravljenje z zaviralci poli-ADP-riboza polimeraze (zaviralci PARP) in imunoterapijo.

Napoten je bil na PSMA PET/CT, ki se v Sloveniji izvaja na Oddelku za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Preiskavo je opravil v marcu 2023. Izvidi slikovne preiskave so pokazali visoko breme bolezni v skeletu ter bezgavkah, predvsem retroperitonealno, vsi zasevki pa so imeli visoko ekspresijo PSMA (max SUV tudi do 91). Po odobritvi zdravljenja s strani ZZSZ je bil napoten na radionuklidno zdravljenje v Innsbruck v Avstrijo, prvo aplikacijo je prejel v začetku maja 2023, izhodiščni PSA ob začetku zdravljenja z ^{177}Lu -PSMA-I&T je znašal 291 mcg/L. Bolnik je od maja 2023 do januarja 2024 skupno prejel 6 aplikacij ^{177}Lu -PSMA-I&T po približno 7,4MBq v 6-tedenskih razmakih, ob premedikaciji z ondasetronom. Ob prejetanju terapije je opravljal laboratorijske kontrole na 2 tedna. Po vsaki aplikaciji ^{177}Lu -PSMA-I&T je opravljal tudi slikovne preiskave z enofotonsko izsevno računalniško tomografijo (SPECT), ki so pokazale intenzivno kopičenje ^{177}Lu -PSMA-I&T v tumorskih žariščih. Nadir PSA je bil dosežen po 3. aplikaciji, znašal je 30 mcg/L. Dva tedna po zadnji aplikaciji je bil bolnik na kontrolnem pregledu na Onkološkem inštitutu Ljubljana, subikteričen, v laboratorijskih preiskavah je izstopal izrazito patološki hepatogram z znaki holestaze ter pancitopenije, PSA je bil višji kot ob začetku zdravljenja z lutecijem. Opravili smo nujni CT, ki je v primerjavi z izhodiščnim PSMA PET/CT pokazal holestazo zaradi povečanja depozitov/karcinoze v hepatoduodenalnem ligamentu ter progres bolezni v kosteh z nastankom novih osteolitičnih zasevkov.

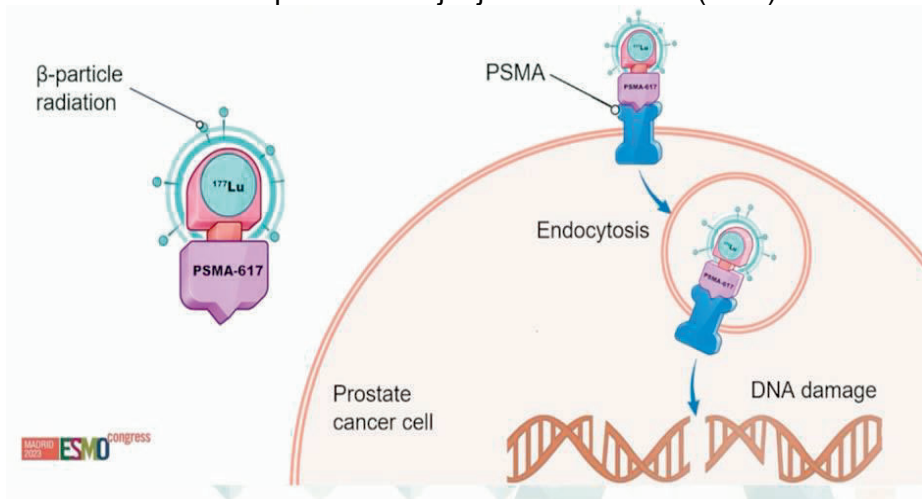
Teoretične osnove

PSMA predstavlja tip III membranskega proteina, ki se nahaja v celicah številnih organov, kot so prostata, žleze slinavke, proksimalni ledvični tubuli, mukoza duodenuma in v kriptah kolona. Biološka funkcija PSMA ni povsem znana. Pri večini bolnikov z razsejanim rako prostate, odpornim proti kastraciji, zasevki izražajo PSMA, visoka izraženost PSMA receptorja pa je povezana s slabšim preživetjem (1).

Potem ko se ^{177}Lu -PSMA (bodisi ^{177}Lu -PSMA-617 ali ^{177}Lu -PSMA-I&T) veže na površino rakave celice, ki izraža PSMA, pride do internalizacije radiofarmaka v citoplazmo, kar privede do apoptoze z dvojnivijačnimi zlomi DNK v jedru. Majhen domet beta žarkov, ki znaša le 2 mm, pripomore k manjšemu vplivu sevanja na okolna tkiva. Raziskave so pokazale, da je pri ^{177}Lu -PSMA-617 absorbirana doza na celo telo in žleze slinavke višja, manjša pa je doza na ledvice v primerjavi z ^{177}Lu -PSMA-I&T, absorbirana doza na tumorsko tkivo je primerljiva (1).

Zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA vključuje slikovno diagnostiko s pozitronsko izsevno tomografijo in z računalniško tomografijo PSMA (PSMA PET-CT), z uporabo pozitronskega sevalca galija-68 za opredelitev razsežnosti bolezni. Sledi pričetek zdravljenja z ^{177}Lu -PSMA, posamezna aplikacija vsebuje 7,4 GBq, aplicira se na 6 tednov, skupno bolnik prejme do šest aplikacij. Po vsaki prejeti aplikaciji sledi slikanje s SPECT ali CT in scintigrafijo s tehnejem-99m. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, suha usta, anemija, trombocitopenija, slabost, bolečine v sklepih in mišicah, poslabšanje ledvične in jetrne funkcije, glavoboli, vrtoglavica ter hujšanje. Del neželenih učinkov gre pripisati vplivu lutecija na druga tkiva, ki vsebujejo receptorje PSMA (2).

Slika 1: Shematičen prikaz zdravljenja z ^{177}Lu -PSMA (Vir 3)



Zgoraj opisano zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA je bilo odobreno na podlagi klinične raziskave **VISION**. Gre za prospektivno, randomizirano raziskavo faze 3, vključevala pa je bolnike, ki so predhodno prejeli vsaj en red zdravljenja z antiandrogenom ter vsaj en red sistemskega zdravljenja s taksani. Za zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA-617 so bolniki morali imeti vsaj eno PSMA- pozitivno metastatsko lezijo in nobene PSMA-negativne lezije – bolniki so za določitev statusa PSMA opravili izhodiščni PSMA-PET z galijem(^{68}Ga -PSMA-11). Bolniki v eksperimentalni skupini so prejeli ^{177}Lu -PSMA-617, 4 aplikacije, v primeru dobrega odziva so dodali še dve aplikaciji, v razmaku 6 tednov. Bolniki v obeh skupinah so lahko prejeli antiandrogene druge generacije, denosumab, zolendronsko terapijo ali glukokortikoide. Izsledki raziskave so pokazali signifikantno in klinično pomembno podaljšano preživetje pri bolnikih, zdravljenih z ^{177}Lu -PSMA (15,3 vs 11,3 mesecev) ter podaljšan čas do radiološkega napredovanja bolezni (8,7 vs 3,4 mesecev) (4).

TheraP je bila prospektivna multicentrična klinična raziskava faze 2, ki je vključevala bolnike z rakom prostate, odpornim proti kastraciji, po zdravljenju z docetakselom. Vključeni bolniki so morali imeti vsaj eno PSMA-pozitivno metastatsko lezijo in nobene PSMA-negativne lezije. Bolniki so bili randomizirani v skupino, zdravljeno s kabazitakselom (20 mg/m² vsake 3 tedne, maksimalno 10 ciklov), in skupino, zdravljeno z ^{177}Lu -PSMA-617 (8,5 GBq, nato ob vsaki aplikaciji na šest tednov

zmanjševanje za 0,5 GBq, skupno šest ciklov). Triletno sledenje je pokazalo ugoden odziv na zdravljenje, s padcem PSA za več kot 50 % pri 66 % bolnikov, zdravljenih z ^{177}Lu -PSMA-617, in 37 % bolnikov, zdravljenih z kabazitakselom. Ob tem so bolniki ob zdravljenju z lutecijem imeli manj neželenih učinkov gradusa 3 ali 4, 33 vs 53 %. Preživetje je bilo primerljivo (19,1 mesecev pri ^{177}Lu -PSMA in 19,6 pri kabazitakselu) (5).

PSMAfore je bila prospektivna, multicentrična raziskava faze 3. Potekala je pri bolnikih z rakom prostate, odpornim proti kastraciji, naivnih na taksane. V kontrolni skupini so bolniki bili zdravljeni z menjavo antiandrogena (po izboru onkologa), v eksperimentalni skupini z ^{177}Lu -PSMA-617 (7,4 GBq, šest aplikacij na šest tednov). Bolniki, zdravljeni z ^{177}Lu -PSMA-617, so imeli daljši čas do radiološkega napredovanja bolezni kot bolniki, zdravljeni z antiandrogenom (12,02 mesecev v primerjavi z 5,59 mesecev), pogosteje so dosegli popolni odziv na zdravljenje (21,1 % vs 2,7 %), in imeli manj neželenih učinkov (gradus ≥ 3 neželenih učinkov 33,9 % vs 43, %) (10). Trenutno potekajo nove raziskave, ki preučujejo ^{177}Lu -PSMA pri hormonsko občutljivih bolnikih (PSMAddition, Bullseye) (3).

^{177}Lu -PSMA ima pomembno novo terapevtsko vlogo pri zdravljenju raka prostate, zaradi svoje visoke specifičnosti delovanja in nizkega profila neželenih učinkov. Ker je PSMA hkrati slikovni označevalec in tarča za zdravljenje, omogoča bolj učinkovito in personalizirano zdravljenje in sledenje. Z bodočimi raziskavami bo njegova optimalna uporaba še bolj jasna.

Literatura

1. Abou D, Benabdallah N, Jiang W, Peng L, Zhang H, Villmer A, et al. Prostate Cancer Theranostics - An Overview. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 3];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290246/>
2. Lutetium-177 PSMA Therapy for Prostate Cancer (Pluvicto) [Internet]. [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://www.uchicagomedicine.org/cancer/types-treatments/prostate-cancer/treatment/lutetium-177-psma-therapy-for-prostate-cancer>
3. ESMO 2023: PSMAfore Phase 3 Trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in Taxane-Naive Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2023/esmo-2023-prostate-cancer/147587-esmo-2023-psmafore-phase-3-trial-of-177lu-lu-psma-617-in-taxane-naive-patients-with-mcrpc.html>
4. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jun 23 [cited 2024 Feb 3]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2107322>
5. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Buteau JP, Joshua AM, et al. Overall survival with [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024 Jan 1;25(1):99–107.