



Theranostics in prostaatkanker

Bastiaan M. Privé · Constantijn H. J. Muselaers · Steffie M. B. Peters · Bart Timmermans · Harm Westdorp · Mira D. Franken · André N. Vis · Marcel J. R. Janssen · Daniela E. Oprea-Lager · James Nagarajah

Geaccepteerd op: 17 januari 2024 / Published online: 28 februari 2024
 © The Author(s) 2024

Samenvatting In de afgelopen jaren wordt de term ‘theranostics’ steeds vaker gebruikt. Een nieuwe, reeds welbekende, *theranostic of radioligand*-therapie (RLT) is ^{177}Lu -PSMA, waarmee patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC) behandeld worden. Het is een radioactief gelabeld medicijn dat intraveneus wordt toegediend, meestal in 4–6 cycli. De bètastraling veroorzaakt celdood van prostaatkankercellen met PSMA-expressie. Het radioactieve gammaverval kan gebruikt worden voor beeldvorming en dosimetrie. Een internationale gerandomiseerde fase III-studie toonde aan dat eindstadiumprostaatkankerpatiënten die ^{177}Lu -PSMA-617 krijgen, een overlevingsvoordeel hebben van 4 maanden (15,3 versus 11,3 maanden in de controlearm; $p < 0,001$). Daarnaast laten diverse onderzoeken zien dat een deel van deze vaak intensief behandelde patiënten beter reageren en een langere overlevingswinst

hebben. ^{177}Lu -PSMA wordt over het algemeen goed door patiënten verdragen en verbetert de kwaliteit van leven. Er treden met name graad I–II- vermoeidheid (~40%) en xerostomie (~40%) op, die veelal van voorbijgaande aard zijn. Graad III–IV hematologische toxiciteit (trombocytopenie, leukopenie) wordt gezien bij ~8% van de patiënten. Vanwege de effectiviteit en het milde bijwerkingenprofiel heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en het Europees Medicijn Agentschap (EMA) het medicijn recentelijk goedgekeurd voor klinisch gebruik. Momenteel wordt onderzocht of het zinvol is om ^{177}Lu -PSMA in een eerder stadium in te zetten, al dan niet als combinatiebehandeling.

Trefwoorden prostaatkanker · PSMA · Lutetium · metastasen · therapie

Theranostics in prostate cancer

Abstract ^{177}Lu -PSMA is a novel therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate carcinoma (mCRPC). The radiolabeled drug is administered intravenously, usually in 4–6 cycles, in which β -radiation induces intracellular DNA damage and cell death of PSMA-expressing prostate cancer cells. The γ -decay of the radionuclide can be used for imaging and dosimetry. An international phase III study showed that end stage mCRPC patients that received ^{177}Lu -PSMA had a survival benefit (15.3 vs. 11.3 months; $p < 0.001$). Moreover, several studies suggest that ~25% of these heavily pre-treated patients respond better and likely have a longer survival benefit. The most important side effects are: grade I–II fatigue (~40%) and xerostomia (~40%), which are mostly transient. Grade III–IV CTCAE hematologic toxicity (thrombocytopenia, leukopenia) was seen in ~8% of patients. Recently, the American Food and Drug

B. M. Privé (✉) · S. M. B. Peters · B. Timmermans · H. Westdorp · M. D. Franken · M. J. R. Janssen · J. Nagarajah
 Afdeling Radiologie en nucleaire geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen, Nederland
bastiaan.prive@radboudumc.nl

B. M. Privé
 Afdeling Radiotherapie, Erasmus MC, Rotterdam, Nederland

C. H. J. Muselaers
 Afdeling Urologie, Radboudumc, Nijmegen, Nederland

H. Westdorp · M. D. Franken
 Afdeling Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen, Nederland

A. N. Vis
 Afdeling Urologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam, Nederland

D. E. Oprea-Lager
 Afdeling Radiologie en nucleaire geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam, Nederland



Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) approved the drug for patients with end stage prostate cancer. Currently, there are several studies investigating if patients in an earlier stage of the disease, metastatic hormone-sensitive or hormone-naïf, can also benefit from therapy with ^{177}Lu -PSMA.

Keywords Prostate carcinoma · PSMA · Lutetium · Metastases · Therapy

Introductie

Het therapeutisch arsenaal voor patiënten met prostaatkanker is in het afgelopen decennium sterk toegenomen met chemotherapie, zoals docetaxel en cabazitaxel, en tweedelijns androgen receptor signaling inhibitor (ARSI) (enzalutamide, abirateron, darolutamide, apalutamide). Ook komt ongeveer 10–20% van de gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC)-patiënten in aanmerking voor poly-adenosinedifosfaat-ribosepolymerase (PARP) inhibitors (olaparib, talazoparib). Sinds enkele jaren is de positie van chemotherapie en tweedelijns ARSI (eventueel in triple combinatie) in de gemetastaseerd-hormoongevoelige setting naast androgeenblokkade ook steeds prominenter geworden [1]. De combinatie van therapieën met verschillende werkingsmechanismen verhoogt daarbij de overleving van patiënten met prostaatkanker. Onlangs is de theranostic ^{177}Lu -PSMA als nieuwe therapeutische lijn aan het arsenaal toegevoegd.

De term ‘theranostics’ is afgeleid van de Griekse woorden *therapeíāe* en *gnósis*, die kunnen worden vertaald als respectievelijk ‘behandeling’ en ‘kennis’. Het neologisme werd voor het eerst in 1988 gebruikt door de Amerikaanse consultant John Funkhauser, maar de term vond pas echt ingang in het laatste decennium met de personalisering van de oncologische geneeskunde. Theranostics staat voor een combinatie van moleculaire diagnostiek en therapie, die behandeling op maat mogelijk maakt. Wanneer hetzelfde doelwit wordt gebruikt voor beeldvorming en behandeling, kan de pretherapeutische tracer worden gebruikt om de opname te voorspellen. Zo worden alleen personen geselecteerd voor de behandeling als de toediening van het geneesmiddel – in de betrokken gebieden – wordt aangetoond. Hierdoor is de kans op een gunstig therapie-effect groot, kan toxiciteit van de behandeling worden voorkomen of verminderd en kunnen de medische kosten worden verlaagd door op het juiste moment de juiste patiënt voor het juiste geneesmiddel te selecteren. Met behulp van het gammaverval (uitwendige straling) kan er tevens dosimetrie worden verricht om de dosis in de tumor en de gezonde organen te berekenen.

PSMA is een type II-transmembraan glycoproteïne dat in verhoogde mate tot expressie komt in zowel gelokaliseerde als gemetastaseerde prostaat-

kanker [2]. Prostaatkankercellen kunnen in beeld worden gebracht door een PSMA-ligand te koppelen aan een positronemitter, zoals Gallium-68 (^{68}Ga) of Fluor-18 (^{18}F). De zo ontstane radiotracers kunnen worden gedetecteerd en afgebeeld met positronemissietomografie (PET). De beelden die verkregen worden, geven daarmee een indruk van de mate van expressie en de locatie van het PSMA-eiwit in het lichaam. Daarna kan hetzelfde target-PSMA gebruikt worden voor radioligand therapy (RLT).

Inmiddels zijn er vele liganden ontwikkeld tegen het PSMA-antigeen, waarvan PSMA-617 en PSMA-I&T de bekendste en meest gebruikte zijn. Hierbij wordt het radioligand-PSMA-617 aan (bijvoorbeeld) Lutetium-177 (^{177}Lu -PSMA-617 of ^{177}Lu -PSMA-I&T) gebonden. Zodra ^{177}Lu -PSMA-617 aan het PSMA op het celoppervlak bindt, kan het ^{177}Lu -PSMA-complex in de cel worden opgenomen en zijn bètastraling afgeven, hetgeen zal leiden tot schade aan het DNA en apoptose van de prostaatkankercel. Naast de eerder genoemde bètastraling, geeft Lutetium-177 ook gammastraling af, wat gebruikt kan worden voor posttherapiebeeldvorming door middel van een gammacamera.

^{177}Lu -PSMA RLT is de afgelopen jaren met name toegepast bij patiënten met vergevorderd mCRPC, veelal wanneer andere behandelstrategieën niet meer voorhanden of zinvol waren. Recentelijk hebben de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en het Europees Medicijn Agentschap (EMA) het medicijn (^{177}Lu -PSMA-617; Pluvicto) goedgekeurd en inmiddels ligt het ter goedkeuring bij Zorginstituut Nederland. Onlangs heeft de commissie BOM een positief advies afgegeven [3].

Sindsdien wordt deze therapie ook in Nederland in steeds meer ziekenhuizen gegeven.

Dit artikel geeft een kort overzicht van de huidige literatuur over de effectiviteit, het veiligheidsprofiel en de toxiciteit van RLT in prostaatkankerpatiënten.

Toediening en toepassing van ^{177}Lu -PSMA

Waar ^{177}Lu een halfwaardetijd heeft van 6,7 dagen, is deze van het gelabelde product korter. Zo heeft in het algemeen >50% van het toegediende ^{177}Lu -PSMA-617 het lichaam na 24 uur verlaten [4–6]. ^{177}Lu wordt intraveneus in 2–5 minuten toegediend. De dosis die wordt geïnjecteerd, varieert per studie, maar is tegenwoordig meestal ~7,4 GBq per cyclus, verspreid over 4–6 cycli, elke 6 weken. Er zijn echter ook studies gepubliceerd waarbij patiënten, met succes, meer dan 6 cycli ^{177}Lu -PSMA ondergingen [7, 8]. Afhankelijk van de lokale stralingshygiëneregels verblijven patiënten doorgaans gedurende 24 uur in het ziekenhuis. Gezien het lage dosistempo (stralingsafgifte buiten het lichaam) is het echter ook mogelijk de behandeling in dagbehandeling te gaan geven (ontslag ~6 uur na intraveneuze toediening van ^{177}Lu -PSMA). Er dient dan

wel rekening gehouden te worden met de relatief hoge straling in de urine [5].

Voorafgaand aan PSMA RLT wordt er met een diagnostische PSMA PET/CT bepaald of een patiënt geschikt is voor de behandeling. Patiënten dienen een adequate PSMA-expressie in de tumordeposities te hebben, vaak visueel bepaald als intensere uptake van de lever, of semikwantitatief als een *maximum standardized uptake value* (SUVmax) van meer dan 15. SUV-waarden worden berekend op basis van een formule die onder andere rekening houdt met de geïnjecteerde dosis en het gewicht.

Bij gebruik van ^{177}Lu -PSMA wordt de therapie veelal gemonitord door het bepalen van de beenmergfunctie, zoals hemoglobine (Hb), leukocyten, trombocyten en de nierfunctie voorafgaand aan de behandeling en elke 2–4 weken daarna. Er wordt geadviseerd na behandeling ook systematisch beeldvorming te herhalen om zo de effectiviteit te bepalen. Dit kan met behulp van PSMA-PET/CT of met meer conventionele modaliteiten (botscan en CT). Er wordt dan gekeken naar de afmeting van de tumor en verschillen in SUV-waarden.

Effectiviteit van ^{177}Lu -PSMA RLT

De gerandomiseerde fase III-studie (VISION) liet een overlevingsvoordeel zien van 4 maanden bij 4–6 cycli van 7,4 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 ten opzichte van *best supportive care*. De mediane progressievrije overleving was respectievelijk 8,7 versus 3,4 maanden. In deze studie werden 831 patiënten geïncludeerd in een 2:1-ratio voor ^{177}Lu -PSMA-617. Een belangrijk inclusiecriteria voor deze studie was een hoge en homogene PSMA-expressie op ^{68}Ga -PSMA PET (tumor-leverratio > 1) voor de behandeling [9].

Hofman et al. verrichtten een gerandomiseerde fase II-studie (TheraP) bij 200 mannen met derdelijns mCRPC (na 1 lijn chemotherapie en 1 lijn aanvullende hormonale therapie). Alle patiënten hadden een hoge expressie van PSMA in de tumordeposities op de ^{68}Ga -PSMA PET/CT-scan, die werd bevestigd door een vergelijkbaar homogene opname van ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) op een PET/CT-scan. De geïncludeerde mannen werden gerandomiseerd in een 1:1-ratio; 100 patiënten kregen maximaal 6 cycli van 6,0–8,5 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 en 100 patiënten kregen maximaal 10 cycli van 20 mg/m² cabazitaxel. Een daling van het serum-PSA $\geq 50\%$ vond plaats bij respectievelijk 66% en 37% van de patiënten [10]. Recente data lieten zien dat de overleving in beide groepen gelijk was [11]. Een meerderheid van de patiënten die ^{177}Lu -PSMA ontvangen, ervaart een significante afname in pijn, hun kwaliteit van leven verbetert en de tijd tot skelet-event wordt langer [12, 13].

Naast ^{177}Lu -PSMA-617 is er de afgelopen jaren veel ervaring opgedaan met ^{177}Lu -PSMA-I&T. Dit laatstgenoemde theranosticum heeft als voordeel dat het geen patent draagt en dus lokaal gemaakt kan wor-

den. Hoewel verondersteld wordt dat ^{177}Lu -PSMA-617 niet veel verschilt van ^{177}Lu -PSMA-I&T [14], zijn er op dit moment nog geen fase-III-data van ^{177}Lu -PSMA-I&T beschikbaar. Wel zijn er aanwijzingen dat de nierdosis van ^{177}Lu -PSMA-I&T hoger is [15].

Tot op heden zijn de beste data die van ^{177}Lu -PSMA-I&T beschikbaar zijn nog van retrospectieve aard. Zo onderzochten Heck et al. de effectiviteit van ^{177}Lu -PSMA-I&T in een studie met 100 mCRPC-patiënten die reeds waren voorbehandeld met enzalutamide, abirateron en/of cabazitaxel [16]. ^{177}Lu -PSMA-I&T werd wekelijks gegeven in 6–8 cycli, met een activiteit van 7,4 GBq per cyclus. Een afname van het serum-PSA met $\geq 50\%$ en $\geq 90\%$ werd gezien bij respectievelijk 38 (38%) en 11 (11%) patiënten, met een mediane klinische progressievrije overleving van 4,1 maanden, en een overall survival (OS) van 12,9 maanden (95%-BI 9,9–15,9). Tevens toonde deze groep aan dat er een correlatie was tussen de mate van therapiegerelateerde PSA-daling en de OS. Uit een subgroepanalyse bleek dat patiënten met viscerale metastasen een slechtere PSA-respons en kortere OS hadden.

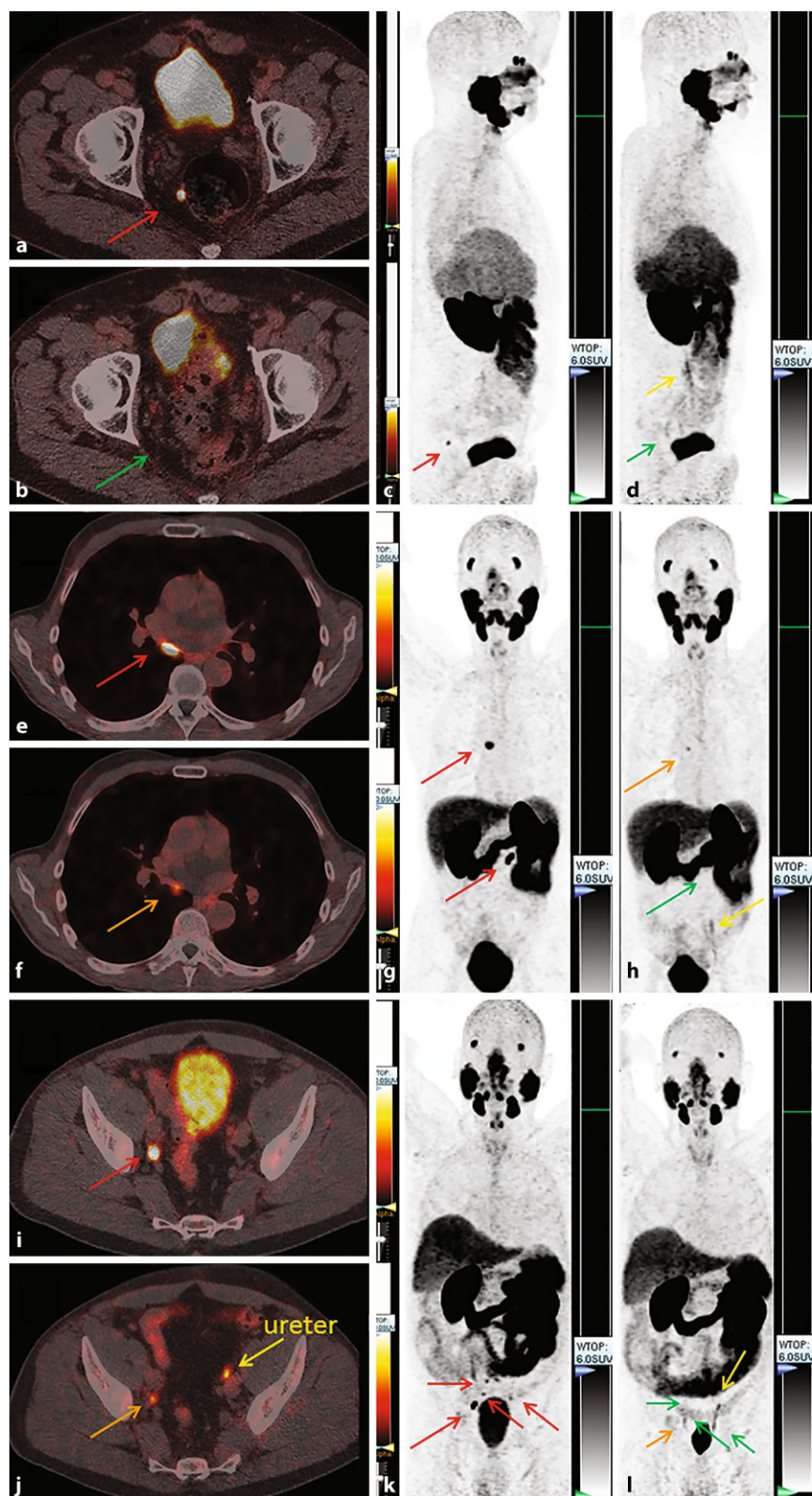
Deze resultaten zijn in lijn met die van een grote retrospectieve multicenteranalyse van 416 patiënten die ^{177}Lu -PSMA-617 kregen [17]. Bovendien observeerden de onderzoekers dat patiënten met botmetastasen over het algemeen minder baat bij PSMA-therapie hadden dan patiënten met lymfeklieruitzaaiingen. Een slechtere uitkomst werd ook gezien bij patiënten met een hoge Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-score van 2 of hoger [17].

Na de veelbelovende resultaten in de mCRPC-setting komen er nu ook data beschikbaar in de vroegere stadia van prostaatkanker. Recentelijk werden de eerste data gepresenteerd van ^{177}Lu -PSMA-617 in hormoongevoeligprostaatkankerpatiënten met een laag ziektevolume en korte PSA-verdubbelingstijd (<6 maanden). In deze Nederlandse pilotstudie werden 10 patiënten met 2 cycli van in totaal ~9 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 behandeld. De helft van de patiënten liet een PSA-respons zien van >50% [18]. Geen van de patiënten had noemenswaardige toxiciteit van de behandeling; er werden dan ook geen hooggradige bijwerkingen waargenomen. Recentelijk werden nog nieuwe data naar buiten gebracht met langetermijntuitkomsten, waarbij de mediane tijd zonder ADT 16 maanden was [19]. In 3 van de 10 patiënten was de mediane tijd zonder ADT zelfs 29 maanden. Figuur 1 toont de PSMA PET/CT-resultaten van deze 3 patiënten, voor en na de behandeling.

Toxiciteit van ^{177}Lu -PSMA RLT

In meerdere studies is de toxiciteit van ^{177}Lu -PSMA-617 en ^{177}Lu -PSMA-I&T onderzocht bij patiënten met mCRPC [9, 16]. Hoewel er geen direct vergelijkende onderzoeken zijn, lijken de retrospectieve data erop te wijzen dat de toxiciteit van beide radioliganden

Figuur 1 PSMA-PET vóór (a, c, e, g, i, k) en zes maanden (b, d, f, h, j, l) na ¹⁷⁷Lu-PSMA van de drie best responderende patiënten. Een rode pijl geeft een metastase aan. Een oranje pijl wijst op een gedeeltelijke respons, terwijl een groene pijl wijst op een volledige respons. Een gele pijl wijst op fysiologische uitscheiding van de tracer in de urine/via de ureter(s) naar de urineblaas [18]



vergelijkbaar is. Zoals hierboven reeds aangegeven, is de nierdosis echter mogelijk hoger bij ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T [20, 21]. De toxiciteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA wordt voornamelijk verklaard door de farmacokinetiek en de fysiologische PSMA-expressie in niet-prostaatweefsel,

dat daarmee radiatie door bèta-emitters kan ontvangen. In het bijzonder in de speekselklieren is sprake van veel PSMA-ligandopname en bij een aanzienlijk percentage van de met ¹⁷⁷Lu-PSMA behandelde patiënten (30–50%) wordt dan ook een droge mond

(xerostomie) gerapporteerd. Het is echter wel vaak een graad I–II-bijwerking volgens de *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE). CTCAE graad III-xerostomie wordt slechts zeer zelden gerapporteerd (0–5%). Behandelinggerelateerde CTCAE graad III–IV hematologische toxiciteit, zoals trombocytopenie en anemie, komt weinig voor (0–15%) en gaat over het algemeen voorbij. Met betrekking tot de hematologische toxiciteit moet worden gezegd dat deze vaak reeds voorkomt in een patiëntenpopulatie die is voorbehandeld met chemotherapie door een lage beenmergreserve en soms uitgebreide ossaal gemetastaseerde ziekte met beenmergverdringing. Door de doorgaans milde toxiciteit van ^{177}Lu -PSMA RLT wordt deze therapie vaak goed verdragen. Gezien de behandeling momenteel met name in eindstadiumziekte werd gebruikt, is er nog maar weinig bekend over de langetermijntoxiciteit van ^{177}Lu -PSMA RLT.

Non-responders bij ^{177}Lu -PSMA RLT

Een deel van de mannen met mCRPC toont geen effect op ^{177}Lu -PSMA RLT of heeft slechts een zeer kortdurende respons. Het exacte percentage non-responders is niet geheel duidelijk, maar is vermoedelijk ongeveer 25%.

Het is nog niet duidelijk waarom deze patiënten niet op de behandeling reageren. Het kan te maken hebben met het feit dat er onvoldoende dosis in de tumor komt, de tumor niet gevoelig is voor bètastraling of dat er een kloon ontstaat die geen PSMA tot expressie brengt en waar de behandeling dus niet in terecht komt. Therapie met ^{177}Lu -gelabelde peptiden zoals PSMA is uniek omdat dankzij de radioactieve eigenschappen ervan na therapie diagnostische beelden kunnen worden vervaardigd om daarmee het effect van de behandeling te voorspellen (dosimetrie). Met deze beelden kan berekend worden hoe groot de dosis is die in de tumor en in de gezonde organen terecht is gekomen. Op deze manier zou achterhaald kunnen worden waarom de patiënt onvoldoende op de behandeling gereageerd heeft. Indien er een hoge dosis in de tumor terecht is gekomen, en er een hoge PSMA-expressie aanwezig blijft, kan worden verondersteld dat de tumor resistent is voor de bètastraling van ^{177}Lu -PSMA. Er zijn echter theorieën die stellen dat deze patiënten wel gevoelig kunnen zijn voor alfastraling [22].

Behandeling met alternatieve isotopen

Radioligandtherapie kan ook worden gedaan met een alfa-emitter. Deze alfa-emitters (heliumkern; 2 protonen en 2 neutronen) hebben een significant hogere lineaire energietransfer en veroorzaken op een veel kortere afstand aanzienlijk meer schade. Alfa-emitters zijn daarmee in staat veel DNA-dubbelstrengsbreuken te veroorzaken, waardoor ze veel cytotoxischer zijn dan bètastralers zoals ^{177}Lu . Veel gebruikte alfastralers

in de klinische praktijk zijn Radium-223 (^{223}Ra , halfwaardetijd 11,4 dagen) of Actinium-225 (^{225}Ac , halfwaardetijd 9,9 dagen).

De alfa-emitter ^{223}Ra -dichloride (Xofigo) werd in november 2013 goedgekeurd door de FDA voor mannen met CRPC en symptomatische botmetastasen. Waar PSMA-liganden zich met name op de tumor richten, is het werkingsmechanisme bij ^{223}Ra anders. ^{223}Ra imiteert calcium in het lichaam en accumuleert daardoor in osteoblastische metastasen. De goedkeuring was gebaseerd op de resultaten van de gerandomiseerde, fase III-ALSYMPCA-studie [23]. In dit onderzoek werden 921 patiënten met mCRPC en ten minste 2 of meer symptomatische botmetastasen, zonder bekende viscerale metastasen, gerandomiseerd (2:1) om 6 cycli van ^{223}Ra om de 4 weken te ontvangen versus de standaardzorg. De overleving was significant langer in de groep die ^{223}Ra kreeg (14,9 versus 11,3 mo; $p < 0,001$), de frequentie van skeletgerelateerde voorvallen was lager en de mediane tijd tot een skeletgerelateerd voorval was langer (15,6 versus 9,8 mo; $p < 0,001$). Er werden tussen beide groepen geen klinisch significante verschillen waargenomen in de frequentie van graad III- of IV-bijwerkingen. Hoewel de studies van beperkt formaat zijn, lijkt ^{177}Lu -PSMA nog mogelijk na eerdere behandeling met ^{223}Ra [24, 25]. Er is geen literatuur bekend over de effectiviteit van ^{223}Ra na behandeling met ^{177}Lu -PSMA.

In plaats van ^{177}Lu kunnen PSMA-liganden ook worden gekoppeld aan ^{225}Ac . In een retrospectieve serie van 40 eindstadiumpatiënten met mCRPC die werden behandeld met ^{225}Ac -PSMA-617 in Heidelberg, Duitsland, had 63% van de patiënten een PSA-afname $\geq 50\%$ (tab. 1; [26]). Sathekge et al. rapporteerden over 73 mannen met uitgebreid voorbehandeld mCRPC die werden behandeld met ^{225}Ac -PSMA-617 in 3 cycli (mediaan; range 1–8) van acht weken [27]. Bij 70% van de geïncludeerde patiënten werd een daling van het PSA $\geq 50\%$ waargenomen. Deze PSA-respons op therapie was gecorreleerd met OS. De hypothese is dat ^{225}Ac -PSMA tot een betere respons leidt dan ^{177}Lu -PSMA. Er zijn echter geen direct vergelijkende studies en daarom is ^{225}Ac -PSMA niet goed te vergelijken met ^{177}Lu -PSMA.

Hoewel ^{225}Ac -PSMA mogelijk effectiever is dan ^{177}Lu -PSMA, zijn er ook specifieke aandachtspunten bij het gebruik van deze therapie. Xerostomie is een vaker voorkomende bijwerking van ^{225}Ac -PSMA-617 dan van ^{177}Lu -PSMA. CTCAE graad I–II-xerostomie trad op bij 85% van de patiënten. Graad I–II-hematologische bijwerkingen, zoals anemie en trombocytopenie, kwamen net zo vaak of mogelijk wat frequenter voor dan bij eerdere studies met ^{177}Lu -PSMA.

Behalve naar ^{177}Lu -PSMA en ^{225}Ac -PSMA-617 wordt er onderzoek gedaan naar alternatieven voor radioligandtherapie met PSMA. Dit betreft ontwikkelingen die tot doel hebben het minst toxische ligand te vinden met een optimale effectieve halfwaardetijd en

Tabel 1 Retrospectieve studies naar ²²⁵Ac-PSMA

referentie	radioligand	activiteit	cycli	N	percentage > 50 % PSA-reductie	progressievrije overleving, maanden (mediaan)
Kratochwil et al. [32]	²²⁵ Ac-PSMA-617	100 kBq/kg ²²⁵ Ac	1–3	40	63 %	9
Sathekge et al. [33]	²²⁵ Ac-PSMA-617	8–4 MBq ²²⁵ Ac	1–8	73	70 %	15,2
Yadav et al. [34]*	²²⁵ Ac-PSMA-617	100 kBq/kg ²²⁵ Ac	1–7	28	50 %	12
Khreish et al. [35]	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + ²²⁵ Ac-PSMA-617	6,9 GBq ¹⁷⁷ Lu + 60 KBq/kg ²²⁵ Ac	1–5	20	65 %	4,8
Feuerecker et al. [22]*	²²⁵ Ac-PSMA-617	mediaan 9 MBq ²²⁵ Ac	1–3	26	17 %	4,4
Sathekge et al. [36]	²²⁵ Ac-PSMA-617	8–4 MBq ²²⁵ Ac	2–6	21	86 %	31

*²²⁵Ac-PSMA na resistentie voor ¹⁷⁷Lu-PSMA

de hoogste lineaire energietransfer. Hoewel deze isotopen nog in preklinische trials worden onderzocht, blijkt uit *in vivo*-studies bij muizen dat tumor-targeting met een combinatie van PSMA en respectievelijk Terbium-161 (bèta-emitter), Bismuth-213 (alfa-emitter) of Lood-212 (alfa-emitter) tot positieve resultaten leidt. Er is echter nog onvoldoende bekend over de toxiciteit en werkzaamheid van deze isotopen om tot klinische toepassing over te gaan. Momenteel zijn er enkele fase I-studies actief die ²²⁵Ac-PSMA onderzoeken. Een van die onderzoeken loopt in het Erasmus MC.

Een ander belangrijk probleem is van logistieke aard. Alfa-emitters als ²²⁵Ac zijn in extreem beperkte mate beschikbaar. Op dit moment is de wereldwijde productie van ²²⁵Ac slechts toereikend voor enkele honderden patiënten per jaar. De productie is momenteel ook niet te verhogen, aangezien het ²²⁵Ac afkomstig is uit verval van Uranium-233 (²³³U, T_{1/2} ≈ 160.000 jaar). Dit komt van nature niet op aarde voor: al het ²³³U in de wereld werd geproduceerd in de jaren zestig tijdens de nucleaire wapenwedloop van de koude oorlog [28, 29]. De beperkte beschikbaarheid is de belangrijkste reden waarom ²²⁵Ac nog zo weinig in studies en *compassionate use*-programma's toegepast wordt. Daarom wordt er gezocht naar andere methoden om ²²⁵Ac te produceren, bijvoorbeeld in een cyclotron. Naarmate de klinische behoefte aan ²²⁵Ac groeit, wordt de stimulans om alternatieve productiemethoden te ontwikkelen groter [30, 31]. Kortom, wat betreft PSMA RLT met alfa-emitter, zoals ²²⁵Ac-PSMA in *compassionate use* programma's, lijken de eerste resultaten veelbelovend, maar zal het gebruik voorlopig nog experimenteel blijven. Momenteel zijn de volgende fase I-studies actief met ²²⁵Ac-PSMA: NCT04597411, NCT05219500. Er zijn overigens ook combinatiestrategieën in de planning van ²²³Ra met ¹⁷⁷Lu-PSMA (tab. 1).

Toekomstige studies met ¹⁷⁷Lu-PSMA RLT

Momenteel zijn er diverse prospectieve studies in voorbereiding of gaande die PSMA-gerichte RLT toepassen in verschillende ziektestadia van prostaatkanker. Zo zijn er in Nederland drie gerandomi-

seerde fase III-studies actief: de PSMAddition in gemetastaseerd HSPC, waarbij ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + abiraterone+ADT wordt vergeleken met abiraterone+ADT (NCT04720157), de PSMAfore waarbij tweedelijns mCRPC-patiënten (na 1 lijn abiraterone/enzalutamide en chemonaïef) ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 krijgen, dan wel een hormoonwissel met abiraterone/enzalutamide (NCT04689828), en de SPLASH met een vergelijkbaar design als de PSMAfore. Alleen wordt in deze laatste studie ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T gebruikt (NCT04647526). Deze drie studies hebben een OS en radiografische progressievrije overleving als primaire uitkomst. Op het Europees Congres voor Medische Oncologie (ESMO) van 2023 werd het positieve resultaat van de PSMAfore-studie gepresenteerd, waarbij de mediane radiografische progressievrije overleving van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 12 maanden was versus 5,6 maanden van wissel in abiraterone/enzalutamide (HR 0,43; 95 %-BI 0,33–0,54; *p* < 0,0001).

Er zijn daarnaast ook fase I/II-studies actief, zoals de Bullseye-studie in recidief oligometastaseerd HSPC (NCT04443062), waarbij geloot wordt tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus watchful waiting [37] of stereotactische radiotherapie versus stereotactische radiotherapie + ¹⁷⁷Lu-PSMA (NCT05560659). Daarnaast is er een dose-escalatiestudie gaande waarbij externe radiotherapie wordt gecombineerd met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in N1M0 primair prostaatkanker (NCT05162573) [38]. Tevens wordt ¹⁷⁷Lu-PSMA wereldwijd onderzocht in combinatie met andere antikankermedicijnen, zoals immunotherapie (pembrolizumab: NCT03805594, NCT03658447 en NCT05766371) en nivolumab met ipilimumab (NCT05150236), olaparib (NCT03874884), CDK4/6-inhibitor (abemaciclib: NCT05113537), cabozantinib (NCT05613894) en enzalutamide (NCT04419402), chemotherapie (docetaxel; NCT04343885 en cabazitaxel NCT05340374) en ²²³Ra (NCT05383079). Kortom, de komende jaren zal er veel meer bekend worden over deze nieuwe behandeling en de mogelijke toepassingen ervan voor de behandeling van het prostaatcarcinoom.

Discussie

Radioligandtherapie met ^{177}Lu -PSMA is in meerdere klinische studies onderzocht bij patiënten met gevorderd mCRPC. Bij een aanzienlijk deel van de behandelde patiënten wordt frequent een substantiële daling van het serum-PSA beschreven. Met de mediane overlevingswinst van ongeveer 4 maanden die werd gevonden in de VISION-studie lijkt de behandeling maar beperkt effectief [9]. Het is echter belangrijk te beseffen dat deze getallen min of meer overeenkomen met het OS-voordeel van enzalutamide en abiraterone [39, 40]. Daarbij waren de patiënten in de VISION-studie uiterst moeilijk te behandelen door de zeer resistente tumoren, die al met chemotherapie en tweedelijns hormonale therapie waren behandeld. Om een brede productregistratie te creëren, werden er ook patiënten toegelaten met een minder goede PSMA-uptake, die bijvoorbeeld in de TheraP-studie zouden worden geëxcludeerd. De patiëntselectie zal in de klinische praktijk waarschijnlijk strenger zijn, wat zou kunnen resulteren in betere therapie-uitkomsten. Een deel van de patiënten laat daarbij een zeer goede respons zien, die bij het toepassen van een eventuele nieuwe cyclus behandelingen een veel langere overlevingswinst kunnen halen [7, 8]. Het is nog niet goed duidelijk welke groep patiënten dit precies betreft. Behalve de bekende selectiecriteria (WHO 0–2, hoge homogene PSMA-opname, lymfogene metastasen) is het dan ook momenteel nog niet goed te voorspellen wie wel en wie niet goed gaat reageren. Dosimetriestudies kunnen hier meer inzicht in geven, zeker omdat theranostics zich hiermee onderscheidt van conventionele systemische therapieën, zoals chemo- of hormonale therapie.

Patiënten verdragen ^{177}Lu -PSMA zeer goed; vaak neemt de pijn van botmetastasen af, stelt het skelet events uit en verbetert het de kwaliteit van leven [13]. De bijwerkingen zijn over het algemeen mild (namelijk xerostomie, trombocytopenie, leukopenie), van voorbijgaande aard en/of eenvoudig te behandelen [9].

Er is nader onderzoek nodig naar de effectiviteit van ^{177}Lu -PSMA in vroegere ziektestadia, eventueel in combinatie met andere therapieën die superieur zijn aan de huidige standaardzorg. Tevens moet onderzocht worden of de dosering en/of het aantal cycli van ^{177}Lu -PSMA kan worden aangepast met het oog op een optimale balans tussen effectiviteit en toxiciteit. Hiervoor is het ook nodig dat de therapierespons van ^{177}Lu -PSMA RLT beter kan worden voorspeld, onder andere met behulp van dosimetrie. Deze dosimetrie zal dan ook meer duidelijkheid geven in hoe de dosis van RLT zich verhoudt tot die van externe radiotherapie. Eenzelfde stralingsdosis (Gy) lijkt door externe radiotherapie namelijk vaker in celdood te resulteren dan door RLT. Zo heeft een preklinische studie laten zien dat 56 Gy ^{90}Y (een bètastraler, net als ^{177}Lu) net zo veel celdood induceert als 8 Gy externe radiothera-

pie [41]. Dit heeft niet alleen met andere radiobiologische eigenschappen te maken, maar waarschijnlijk ook met het veel lagere dosistempo bij radionucliden (ordegrootte 0,01 Gy/min) vergeleken met radiotherapie (ordegrootte 1 Gy/min). Als laatste zal het de komende jaren duidelijk moeten worden wat de precieze rol is van PSMA-liganden die met alfa-emitters zijn gelabeld.

Op dit moment is ^{177}Lu -PSMA nog niet breed beschikbaar en enkel toepasbaar in klinische studies of via *compassionate use*-programma's. Het is voor behandelaren en patiënten dan ook soms frustrerend dat de beschikbaarheid van dit nieuwe medicijn beperkt is. Dit zal hopelijk op korte termijn veranderen met de vergoeding in het basispakket. Tevens zal de wereldwijde productie van medische isotopen veiliggesteld moeten worden. Hiervoor zijn gerichte acties door de (Europese) regering essentieel.

Conclusie

Momenteel staan we aan de vooravond van prostaatkankertheranostics met de introductie van ^{177}Lu -PSMA voor patiënten met mCRPC. Dit nieuwe medicijn verbetert de overleving en de kwaliteit van leven. De komende jaren zal meer onderzoek volgen naar onder andere de effectiviteit in een vroegere fase van de ziekte en de vraag of combinatietherapieën met ^{177}Lu -PSMA tot nog meer succes leiden.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatuur

1. Cornford P, Bergh RCN van den, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II—2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 2021;79(2):263–82.
2. Miyahira AK, Soule HR. The history of prostate-specific membrane antigen as a theranostic target in prostate cancer: the foundational role of the prostate cancer foundation. *J Nucl Med*. 2022;63(3):331–8.
3. NVMO-commissie BOM. Lutetium-177-PSMA bij het castratieresistent prostaatacarcinoom. 2023. <https://www.nvmo.org/bom/lutetium-177-psma-bij-het-castratieresistent-prostaatacarcinoom/>. Geraadpleegd op: 9 jan 2024.
4. Peters SMB, Privé BM, Bakker M de, et al. Intra-therapeutic dosimetry of [(177)Lu]Lu-PSMA-617 in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer patients and

- correlation with treatment outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(2):460–9.
5. Bakker M de, Dominicus N, Meeuwis A, et al. Urinary excretion kinetics of [(177)Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(12):3572–5.
 6. Peters SMB, Mink MCT, Privé BM, et al. Optimization of the radiation dosimetry protocol in Lutetium-177-PSMA therapy: toward clinical implementation. *EJNMMI Res*. 2023;13(1):6.
 7. Gafita A, Wang H, Tauber R, et al. Exceptional 4-year response to 177Lu-PSMA radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(10):2212–3.
 8. Violet J, Sandhu S, Iravani A, et al. Long-term follow-up and outcomes of retreatment in an expanded 50-patient single-center phase II prospective trial of (177)Lu-PSMA-617 theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2020;61(6):857–65.
 9. Sartor O, Bono J de, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091–103.
 10. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]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.
 11. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. TheraP: 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). *J Clin Oncol*. 2022;40(16):5000–5000.
 12. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):825–33.
 13. Fizazi K, Herrmann K, Krause BJ, et al. Health-related quality of life and pain outcomes with [177Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(6):597–610.
 14. Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, et al. Prostate-specific membrane antigen radioligand therapy using (177)Lu-PSMA-I&T and (177)Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of safety, biodistribution, and dosimetry. *J Nucl Med*. 2022;63(8):1199–207.
 15. Uijen MJM, Privé BM, Herpen CML van, et al. Kidney absorbed radiation doses for [177Lu]Lu-PSMA-617 and [177Lu]Lu-PSMA-I&T determined by 3D clinical dosimetry. *Nucl Med Commun*. 2023;44(4):270–5.
 16. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, et al. Treatment outcome, toxicity, and predictive factors for radioligand therapy with (177)Lu-PSMA-I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2019;75(6):920–6.
 17. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum RP, et al. Prior therapies as prognostic factors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with [177Lu]Lu-PSMA-617. A WARMTH multicenter study (the 617 trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(1):113–22.
 18. Privé BM, Peters SMB, Muselaers CHJ, et al. Lutetium-177-PSMA-617 in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a prospective pilot study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(13):3595–601.
 19. Privé BM, Muselaers CHJ, Oort IM van, et al. An update to the pilot study of 177Lu-PSMA in low volume hormone-sensitive prostate cancer. *Front Nucl Med*. 2022;2:863101.
 20. Ruigrok EAM, Vliet N van, Dalm SU, et al. Extensive pre-clinical evaluation of Lutetium-177-labeled PSMA-specific tracers for prostate cancer radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1339–50.
 21. Privé BM, Derks YHW, Rosar F, et al. (89)Zr-labeled PSMA ligands for pharmacokinetic PET imaging and dosimetry of PSMA-617 and PSMA-I&T: a preclinical evaluation and first in man. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(6):2064–76.
 22. Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and adverse events of Actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol*. 2021;79(3):343–50.
 23. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–23.
 24. Sartor O, Fougère CI, Essler M, et al. 177Lu-Prostate-specific membrane antigen ligand after 223Ra treatment in men with bone-metastatic castration-resistant prostate cancer: real-world clinical experience. *J Nucl Med*. 2022;63(3):410–4.
 25. Rahbar K, Essler M, Eiber M, et al. Safety and survival outcomes in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with Lutetium-177-prostate-specific membrane antigen (177Lu-PSMA) after Radium-223 (223Ra): interim analysis of the RALU study. *J Clin Oncol*. 2022;40(16):5040–5040.
 26. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with (225)Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl Med*. 2018;59(5):795–802.
 27. Sathekge MM, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. Global experience with PSMA-based alpha therapy in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;49(1):30–46.
 28. Chakravarty R, Siamof CM, Dash A, et al. Targeted α -therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(4):247–67.
 29. Robertson AKH, Ramogida CF, Schaffer P, et al. Development of (225)Ac radiopharmaceuticals: TRIUMF perspectives and experiences. *Curr Radiopharm*. 2018;11(3):156–72.
 30. Bruchertseifer F, Kellerbauer A, Malmbeck R, et al. Targeted alpha therapy with Bismuth-213 and Actinium-225: meeting future demand. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2019;62(11):794–802.
 31. Apostolidis C, Molinet R, McGinley J, et al. Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. *Appl Radiat Isot*. 2005;62(3):383–7.
 32. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted alpha-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with (225)Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl Med*. 2018;59(5):795–802.
 33. Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving (225)Ac-PSMA-617 radioligand therapy. *J Nucl Med*. 2020;61(1):62–9.
 34. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of 225Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Theranostics*. 2020;10(20):9364–77.
 35. Khreish F, Ebert N, Ries M, et al. (225)Ac-PSMA-617/(177)Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):721–8.
 36. Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. (225)Ac-PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic



- hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(7):2210–8.
37. Privé BM, Janssen MJR, Oort IM van, et al. Lutetium-177-PSMA-I&T as metastases directed therapy in oligometastatic hormone sensitive prostate cancer, a randomized controlled trial. *BMC. Cancer*. 2020;20(1):884.
 38. Sar ECA van der, Braat A, Voort-van Zyp JRN van der, et al. Tolerability of concurrent external beam radiotherapy and [(177)Lu]Lu-PSMA-617 for node-positive prostate cancer in treatment naïve patients, phase I study (PROQUIRE-I trial). *BMC Cancer*. 2023;23(1):268.
 39. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–33.
 40. Bono JS de, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005.
 41. Gholami YH, Willowson KP, Forwood NJ, et al. Comparison of radiobiological parameters for (90)Y radionuclide therapy (RNT) and external beam radiotherapy (EBRT) in vitro. *EJNMMI Phys*. 2018;5(1):18.
- Bastiaan M. Privé**, aios radiotherapie
Constantijn H.J. Muselaers, uroloog
Steffie M.B. Peters, klinisch fysicus
Bart Timmermans, promovendus
Harm Westdorp, internist-oncoloog
Mira D. Franken, internist-oncoloog
André N. Vis, uroloog
Marcel J.R. Janssen, nucleair-geneeskundige
Daniela E. Oprea-Lager, nucleair-geneeskundige
James Nagarajah, nucleair-geneeskundige

Hier staat een advertentie.



Houten 2021