¹⁷⁷Lutetium PSMA-radioligandtherapie bij prostaatkanker

André N. Vis · Bernard H. E. Jansen · Yves J. L. Bodar · Jakko A. Nieuwenhuijzen · Harry N. Hendrikse · Daniela E. Oprea-Lager

Published online: 14 January 2020
 © The Author(s) 2019

Samenvatting ¹⁷⁷Lu-PSMA is een nieuwe, veelbelovende therapie bij patiënten met een gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC). Het radioactief gelabelde medicijn wordt intraveneus toegediend in 1–6 cycli waarbij de β -stralen zorgen voor intracellulaire DNA-schade en celdood van prostaatkankercellen met PSMA-expressie. Voornamelijk retrospectieve onderzoeken tonen aan dat het serum-PSA met $\geq 50\%$ daalt bij 40–60% van deze vaak intensief behandelde patiëntengroep. Mogelijk is er een overlevingswinst in vergelijking met een niet-behandelde groep. De toxiciteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA is relatief gering. Er trad met name graad I–II CTCAE-xerostomie op bij 30–50% van de patiënten, en veelal voorbijgaande graad III–IV CTCAE-hematologische toxiciteit (trombocytopenie, leukopenie) bij 0–15%. De behandeling wordt momenteel onderzocht in meerdere prospectieve studies bij patiënten met mCRPC en in een gerandomiseerde studie. Het gebruik in vroegere fasen van prostaatkanker wordt geëvalueerd. Tot meer bekend is over de uitkomst

van deze studies, blijft het gebruik van ¹⁷⁷Lu-PSMA experimenteel.

Trefwoorden prostaatkanker · PSMA · Lutetium · metastasen · imaging

¹⁷⁷Lutetium PSMA radioligand therapy in prostate cancer

Abstract ¹⁷⁷Lu-PSMA is a new, promising treatment option in patients with metastatic castration-resistant prostate carcinoma (mCRPC). The radioactive-labeled medication is given intravenously in 1–6 cycles, in which the β -radiation causes damage to the cellular DNA and eventually cell death of prostate cancer cells that express PSMA. In mostly retrospective studies, a decrease is seen in the serum-PSA level of $\geq 50\%$ in 40–60% of patients that have been previously extensively treated. A survival benefit is observed, but mostly within non-randomized studies. The toxicity of treatment is relatively mild with grade I–II CTCAE xerostomia in 30–50% of patients and a passing grade III–IV CTCAE hematologic toxicity (thrombocytopenia, leukopenia) in 0–15%. The medication is under study in multiple prospective studies in patients with mCRPC and in one randomized clinical trial. The use of ¹⁷⁷Lu-PSMA in patients with earlier phases of disease is explored. Until proven of benefit in RCTs, ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy remains experimental.

Keywords prostate carcinoma · PSMA · Lutetium · metastases · imaging

Introductie

Het therapeutisch arsenaal voor patiënten met prostaatkanker is de afgelopen jaren sterk toegenomen. Bij patiënten met gemetastaseerd castratieresistent pro-

A. N. Vis, PhD (✉) · B. H. E. Jansen · Y. J. L. Bodar · J. A. Nieuwenhuijzen, PhD
 Prostaatkankernetwerk Nederland (PKNW), Amsterdam, Nederland
a.vis@amsterdamumc.nl

A. N. Vis, PhD · B. H. E. Jansen · Y. J. L. Bodar · J. A. Nieuwenhuijzen, PhD
 afdeling Urologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie VUmc, Amsterdam, Nederland

B. H. E. Jansen · Y. J. L. Bodar · D. E. Oprea-Lager, PhD
 afdeling Nucleaire Geneeskunde en Radiologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie VUmc, Amsterdam, Nederland

H. N. Hendrikse, PhD
 afdeling Klinische Farmacologie & Apotheek, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie VUmc, Amsterdam, Nederland

Figuur 1 Het aan het PSMA-617-ligand gebonden ^{177}Lu Lutetium [^{177}Lu] bindt de receptor van het transmembraan eiwit prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA). Het complex wordt geïncorporeerd in de prostaatkankercel, alwaar het ^{177}Lu haar β -stralen afgeeft. Deze straling geeft DNA-schade en leidt uiteindelijk tot geregleerde celdood (apoptose)

taatkanker (mCRPC) heeft op taxaan gebaseerde chemotherapie, zoals docetaxel en cabazitaxel, een belangrijke rol gekregen [1, 2], terwijl tweedelijns hormonale therapieën (enzalutamide, abirateron) min of meer een prominente plaats hebben verworven bij de behandeling van patiënten met zowel castratie-resistent als hormoonnaïef gemetastaseerd prostaatkanker [3–5]. De combinatie van therapieën met verschillende werkingsmechanismen verhoogt daarbij de overleving van patiënten met prostaatkanker.

Prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA) is een type II-transmembraan glycoproteïne dat is opgeregeerd in zowel gelokaliseerd als gemetastaseerd prostaatkanker [6]. In tegenstelling tot prostaatspecifiek antigeen (PSA), wordt PSMA in hogere mate tot expressie gebracht in gedifferentieerde prostaatkankercellen en in mCRPC. Prostaatkankercellen kunnen in beeld gebracht worden door een PSMA-ligand

te koppelen aan een radioactief isotoop (^{68}Ga of ^{18}F). De zo ontstane radiotracers worden intraveneus toegediend, waarbij specifiek ter plaatse van prostaatkankercellen positronen vrijkomen en γ -straling ontstaat. Dit kan worden gedetecteerd en afgebeeld middels positronemissietomografie (PET). De beelden die verkregen worden, geven derhalve een indruk van de mate van expressie en de locatie van het PSMA-eiwit in het lichaam. Daarnaast is het cellulaire membraaneiwit PSMA een veelbelovende *target* voor β -stralende radionuclidentherapie. Hiertoe wordt het radioligand-PSMA-617 aan Lutetium-177 (^{177}Lu -PSMA-617) gebonden (fig. 1). Zodra ^{177}Lu -PSMA-617 vervolgens het PSMA op het celoppervlak bindt, kan het ^{177}Lu -PSMA-complex in de cel worden opgenomen, zijn β -straling afgeven, en op zijn beurt leiden tot schade aan het intracellulaire DNA en apoptose van de prostaatkankercel [7].

Radioligandtherapie (RLT) met ^{177}Lu -PSMA is de afgelopen jaren toegepast bij met name de behandeling van patiënten met vergevorderd mCRPC. Daarbij werd RLT toegepast wanneer andere behandelstrategieën niet meer voorhanden of zinvol waren (d.i. *compassionate use*) [8]. Overigens is het gebruik van ^{177}Lu -PSMA experimenteel en enkel toepasbaar in studieverband. Het middel is momenteel niet geregistreerd als therapie voor de behandeling van patiënten met (castratieresistent) prostaatkanker.

Dit artikel geeft een overzicht van de huidige literatuur die de effectiviteit, het veiligheidsprofiel en de toxiciteit van ^{177}Lu -PSMA beschrijft. We zullen ons daarbij toespitsen op de uitkomsten van een meta-analyse die de therapeutische respons beschrijft bij patiënten met mCRPC die één cyclus ^{177}Lu -PSMA-617 ondergingen [9]. Omdat de studies in deze meta-analyse vaak retrospectief waren en een klein aantal patiënten betrof, beschrijven we daarnaast ook de effectiviteit, veiligheid en toxiciteit van ^{177}Lu -PSMA RLT van meer recent gepubliceerde prospectieve cohortstudies. Bovenal hopen we met dit artikel de lezer van het *Nederlands tijdschrift voor Urologie* een *update* te geven over deze nieuwe veelbelovende vorm van systemische therapie bij patiënten met prostaatkanker.

Toediening en toepassing van ^{177}Lu -PSMA

Momenteel bestaan er twee vormen van ^{177}Lu -PSMA-radioligandtherapie (RLT), namelijk die waarbij ^{177}Lu wordt gekoppeld aan het ligand PSMA-617 en die waarbij ^{177}Lu wordt gekoppeld aan *PSMA Imaging & Therapie* (I&T), een ligand dat tevens aan diagnostische isotopen kan worden gekoppeld (^{68}Ga). De eerste toepassing van ^{177}Lu -PSMA-617 was in 2015 in het *German Research Center University Hospital*, Heidelberg [10]. De resultaten van deze eerste ^{177}Lu -PSMA RLT's waren hoopvol, en een impuls voor het doen van verder onderzoek met deze vorm van systemische therapie. Sindsdien zijn er met name in Europa en Australië meerdere retrospectieve en en-

Figuur 2 ^{68}Ga PSMA-scan van een patiënt die is behandeld met ^{177}Lu -PSMA-617-radioligandtherapie. **a** Voorafgaand aan de therapie. **b, c, d** Gedurende injectie. **e** Na de behandeling.

GM geometrisch gemiddelde, MIP maximum-intensity projection, p.i. na injectie. Bron: [18]

kele prospectieve studies opgezet die het effect van beide radioliganden onderzoeken. Zie fig. 2.

^{177}Lu -PSMA heeft een relatief lange halfwaardetijd van 6,7 dagen en wordt intraveneus in 2–30 minuten toegediend. De dosis die wordt geïnjecteerd, varieert per studie tussen 5,6 en 7,5 GBq per cyclus, met een gemiddelde van 6 GBq. In eerdere studies werden patiënten gedurende 24–48 uur klinisch geobserveerd om de piek in de radio-emissie te observeren en stralingsbelasting aan de omgeving van de patiënt te voorkomen. Echter, in latere studies werden patiënten reeds 2–4 uur na intraveneuze ^{177}Lu -PSMA-injectie en na de eerste mictie uit het ziekenhuis ontslagen [11]. Deze laatste groep patiënten werd wel na 24 uur poliklinisch teruggezien om eventuele toxiciteit en *adverse events* te rapporteren (zie ook: toxiciteit van ^{177}Lu -PSMA RLT).

Het aantal cycli van ^{177}Lu -PSMA dat moet worden gegeven voor het krijgen van een optimale tumorrespons is punt van discussie en onderzoek. In de meeste prospectieve studies worden tot zes cycli ^{177}Lu -PSMA gegeven. Echter, een aanzienlijk deel van deze intensief voorbehandelde patiënten met vergevorderd, gemetastaseerd CRPC haalde dit aantal cycli niet door verdere ziekteprogressie. In geval van opeenvolgende cycli wordt over het algemeen een termijn aangehouden van 6–12 weken tussen de cycli.

Bij gebruik van ^{177}Lu -PSMA wordt de therapie veelal gemonitord door het bepalen van hemoglobine (Hb), leukocyten, trombocyten en nierfunctie voorafgaande aan de behandeling en elke 2–4 weken daarna.

Effectiviteit ^{177}Lu -PSMA RLT

Een recente meta-analyse over de therapeutische waarde van ^{177}Lu -PSMA-617 RLT bij 455 mannen met mCRPC presenteerde de resultaten van tien retrospectieve, voornamelijk monocenter cohortstudies. Een PSA-verlaging trad op bij 68,0% van de patiënten na een eerste cyclus ^{177}Lu -PSMA-617 (95%-BI = 36,55–72,2), waarbij 34,5% een PSA-verlaging $\geq 50\%$ doormaakte (95%-BI = 30,1–38,97) [9]. Slechts drie studies rapporteerden de *overall survival* (OS) na ^{177}Lu -PSMA-617 RLT. In deze meta-analyse bleek een daling van PSA $\geq 50\%$ geen relatie te hebben met OS,

Figuur 3 Overzicht van de effectiviteit van ^{177}Lu -PSMA-radioligandtherapie. Proportie patiënten met een PSA-daling van $\geq 50\%$ na therapie, inclusief 95%-betrouwbaarheidsintervallen

terwijl elke PSA-daling na een eerste cyclus met ^{177}Lu -PSMA wel resulteerde in een verbetering van de OS.

Hofman et al. verrichtten een prospectieve fase 2-studie bij 30 mannen met een uitgebreid voorbehandeld progressief mCRPC. Alle patiënten hadden een hoge expressie van PSMA in de gemetastaseerde tumorlocaties op de diagnostische ^{68}Ga PSMA/CT-scan, die werd bevestigd door een simultane opname van ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) op de PET/CT-scan. De geïncludeerde mannen werden behandeld met 1–4 cycli ^{177}Lu -PSMA-617. Een daling van het serum-PSA $\geq 50\%$ vond plaats bij 57% van de behandelde patiënten [11].

In een observationele cohortstudie bij 30 patiënten met uitgebreid voorbehandeld mCRPC, trad een PSA-respons van $\geq 50\%$ en $\geq 90\%$ bij respectievelijk 57 en 24% van de patiënten die waren behandeld met 1–6 cycli ^{177}Lu -PSMA-617 [12]. Een meerderheid van de patiënten ervoerde een directe afname van pijn na de tweede cyclus van de therapie, die daarna nog verder afnam met elke volgende cyclus met ^{177}Lu -PSMA-617.

Heck et al. onderzochten de effectiviteit van ^{177}Lu -PSMA-I&T in een fase 1–2-studie met 100 patiënten bij wie de mCRPC intens was voorbehandeld met enzalutamide, abirateron, en/of cabazitaxel [13]. ^{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 OS van 12,9 maanden (95%-BI=9,9–15,9). In tegenstelling tot de eerder beschreven meta-analyse, toonde de groep van Heck et al. aan dat er een correlatie was tussen de mate van therapie-gerelateerde PSA-daling en de OS. Uit subgroepanalyse bleek dat patiënten met viscerale metastasen een slechte PSA-respons en lagere OS hadden. Zie fig. 3 voor een overzicht van de effectiviteit van ^{177}Lu -PSMA RLT.

Momenteel zijn er geen gecontroleerde, gerandomiseerde studies die het effect van ^{177}Lu -PSMA RLT vergelijken met placebo of op taxaan gebaseerde chemotherapie of tweedelijns androgeenreceptor-inhibitorth therapie, noch met het effect van *best-supportive care*. Totdat uit vergelijkende studies blijkt dat ^{177}Lu -PSMA-therapie non-inferieur is of zelfs een betere uitkomst heeft, liefst met behoud van kwaliteit van leven en met een beperkte toxiciteit, dient ^{177}Lu -PSMA RLT als experimentele therapie te worden beschouwd. Momenteel zijn er bovendien slechts weinig of geen studies met OS als uitkomstmaat bij de behandeling met ^{177}Lu -PSMA.

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 [12, 13]. Hoewel er geen direct vergelijkende

studies zijn, wordt verondersteld dat de toxiciteit van beide radioliganden vergelijkbaar is. De toxiciteit van ^{177}Lu -PSMA wordt verklaard door fysiologische PSMA-expressie in niet-prostaatweefsel, dat daarmee radiatie door β -emitters kan ontvangen. In het bijzonder in de speekselklieren is sprake van veel PSMA-expressie en bij een aanzienlijk percentage van de met ^{177}Lu -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%). Behandlingsgerelateerde CTCAE graad III–IV-hematologische toxiciteit, zoals trombocytopenie en anemie, komt weinig voor (0–15%) en gaat over het algemeen voorbij. Met betrekking tot deze laatste vorm van toxiciteit moet worden gezegd dat deze *adverse events* ook al vaak voorkomen in deze zeer intensief met chemotherapie voorbehandelde groep patiënten met een lage beenmergreserve en soms uitgebreide ossaal gemetastaseerde ziekte. Gezien de doorgaans milde toxiciteit van ^{177}Lu PSMA RLT, wordt gespeculeerd dat een hogere dosis activiteit per cyclus kan worden gebruikt. Met een hogere dosis activiteit kan mogelijk een betere en tevens langere respons worden bereikt. Het langetermijneffect van ^{177}Lu -PSMA RLT op nierfunctie is niet bekend.

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

Een deel van de mannen met gemetastaseerd CRPC toont geen respons op ^{177}Lu -PSMA RLT of heeft slechts een zeer kortdurende respons. Het exacte percentage non-responders is niet geheel duidelijk, maar wordt verondersteld op ongeveer 10% te liggen [14]. Therapie met radioactief gelabelde peptiden zoals PSMA is uniek omdat, door de radioactieve eigenschappen ervan, 24 uur na therapie diagnostische beelden kunnen worden verricht om het effect van de behandeling te kunnen voorspellen. Een voorwaarde voor de therapie met ^{177}Lu -PSMA is dat de PSMA-expressie aangetoond moet worden op een PET/CT-scan die wordt verricht na injectie van ^{68}Ga of ^{18}F -gelabelde PSMA. Het lijkt logisch om in ^{177}Lu -PSMA RLT-studies mannen met een hogere PSMA-expressie te includeren. Emmett et al. toonden inderdaad aan dat er geen behandelrespons was op ^{177}Lu -PSMA RLT wanneer de *standardized (tracer) uptake value* (SUV_{max}) op de diagnostische ^{68}Ga -PSMA PET/CT lager dan 15 was ($\text{SUV}_{\text{max}} < 15$) [15]. Deze mannen lijken dus minder geschikt als kandidaat voor ^{177}Lu -PSMA RLT. Deze groep uit Sydney toonde ook aan dat er voorspeld kon worden welke patiënten baat hadden van opeenvolgende cycli van ^{177}Lu -PSMA RLT nadat een eerste cyclus was doorlopen. Een ongunstige voorspeller voor de uitkomst van toekomstige cycli met ^{177}Lu -PSMA RLT was een hernieuwde hoge expressie van PSMA in eerder waargenomen laesies of een hoge expressie

van PSMA in nieuw waargenomen laesies. Mogelijk hebben zich bij deze mannen prostaatkankerklonen uitgeselecteerd en zijn deze klonen door verschillende compensatiemechanismen resistent geworden voor radiatietherapie die op ^{177}Lu -PSMA is gebaseerd.

Behandeling met alpha-emitter ^{225}Ac [225Ac]-PSMA-617 en alternatieve isotopen

PSMA-radioliganden kunnen ook worden gekoppeld aan een nucleaire α -emitter. Deze α -emitters hebben een significant hogere lineaire energietransfer, wat impliceert dat ze een grotere hoeveelheid energie afgeven over een veel kortere afstand. Potentieel berokkenen deze isotopen derhalve meer schade aan het cellulaire DNA, waarmee ze tot meer apoptose van de tumorcel leiden. ^{225}Ac (halfwaardetijd 9,9 dagen) is een van de meest onderzochte α -emitters.

Van de 40 patiënten met mCRPC die werden behandeld met ^{225}Ac -PSMA-617 in Heidelberg, Duitsland, had 63% van de patiënten een PSA-afname $\geq 50\%$; dit betrof een retrospectieve serie [16]. Sathekge et al. rapporteerden over 73 mannen met uitgebreid voorbehandeld mCRPC die werden behandeld met ^{225}Ac -PSMA-617 in cycli van acht weken [17]. Bij 70% van de geïncludeerde patiënten werd een daling van het PSA $\geq 50\%$ waargenomen. Deze PSA-respons op therapie was gecorreleerd met OS.

Deze resultaten nodigen ertoe uit om het effect van ^{225}Ac -PSMA-617 RLT (60–70% PSA $\geq 50\%$ -daling) als beter te beschouwen dan dat van ^{177}Lu -PSMA RLT (40–60% PSA $\geq 50\%$ -daling). Echter, het moet gezegd worden dat het hier niet gaat om direct vergelijkende studies, immers, de prognostische factoren voorafgaande aan inclusie zijn heterogeen en kunnen significant verschillen tussen beide vormen van RLT. Toch zou het voordeel van de α -nucleaire emitter met betrekking tot een zichtbare daling van het serum-PSA kunnen worden verklaard door de eigenschappen van de α -emitter zelf.

Xerostomie is een meer voorkomende bijwerking van ^{225}Ac -PSMA-617 RLT dan van ^{177}Lu -PSMA RLT [17]. CTCAE graad I–II-xerostomie trad op bij 85% van de patiënten [17]. Hematologische *adverse events*, zoals anemie en trombocytopenie CTCAE graad I–II kwamen net zo vaak of mogelijk wat frequenter voor dan bij eerdere studies met ^{177}Lu -PSMA RLT. CTCAE graad III-*adverse events* zijn zeldzaam, en met betrekking tot hematologische *adverse events* vergelijkbaar voor beide vormen van RLT.

Behalve naar ^{177}Lu -PSMA en ^{225}Ac -PSMA-617 wordt er onderzoek gedaan naar alternatieven voor radioligandtherapie met PSMA. Dit zijn ontwikkelingen die tot uiteindelijk doel hebben het minst toxische ligand te vinden met de optimale halfwaardetijd en de hoogste lineaire energietransfer. Hoewel deze isotopen nog in preklinische trials worden onderzocht, blijkt uit in-vivostudies bij muizen dat tumortargeting met een combinatie van PSMA en respectievelijk Terbium-161

(β -emitter), Bismuth-213 (α -emitter) of Lood-212 (α -emitter) leidt tot positieve resultaten. Voor klinische toepassing is echter nog onvoldoende bekend over de toxiciteit en werkzaamheid van deze isotopen.

Toekomstige studies met ^{177}Lu -PSMA RLT

Momenteel zijn er enkele prospectieve studies in voorbereiding of gaande die PSMA-gerichte RLT toepassen in fase 1-studies (NCT03403595: ^{177}Lu -EB-PSMA-617 bij patiënten met mCRPC), fase 2-studies (NCT03454750: radiometabolische therapie (RMT) met ^{177}Lu -PSMA-617 bij gevorderd CRPC; NCT03042312: ^{177}Lu -PSMA-gerichte endo-radiotherapie (RESIST-PC), NCT03392428: ^{177}Lu -PSMA-617 RLT versus cabazitaxel bij progressief mCRPC (TheraP), NCT03828838: ^{177}Lu -PSMA-617 bij laagvolume hormoonnaïef gemetastaseerd prostaatkanker, *LuTet-comy study* (Lu-PSMA preradicale prostatectomie), en fase 3-studies (NCT03511664: ^{177}Lu -PSMA-617 In mCRPC (VISION)). Alle hier beschreven studies gebruiken PSMA-617 als ligand. De VISION trial is de eerste gerandomiseerde fase 3-studie die ^{177}Lu -PSMA-617 RLT vergelijkt met standaardzorg en met overall survival als finale uitkomstmaat bij patiënten met CRPC.

In het Amsterdam UMC, locatie VUmc, is een studie ophanden die het effect van ^{177}Lu -PSMA onderzoekt bij patiënten met primair gemetastaseerd hormoonnaïef prostaatkanker, voorafgaand aan androgeende-privatietherapie (ADT). Over het verloop van deze gerandomiseerde studie zal in een latere fase worden gerapporteerd.

Discussie

Radioligandtherapie met ^{177}Lu -PSMA is in meerdere klinische studies toegepast bij patiënten met gevorderd, meestentijds uitbehandeld mCRPC. Een substantiële daling van het serum-PSA wordt frequent beschreven bij een aanzienlijk deel van de behandelde patiënten. Gegevens over de effectiviteit ten aanzien van hardere eindpunten, zoals OS, zijn echter nauwelijks beschikbaar. Gerandomiseerde studies ontbreken momenteel. De behandeling met ^{177}Lu -PSMA is veilig en heeft een lage toxiciteit volgens de CTCAE-criteria. De bijwerkingen zijn over het algemeen mild (namelijk: xerostomie, trombocytopenie, leukopenie), voorbijgaand en/of eenvoudig te behandelen. Er is nader onderzoek nodig naar de vraag: 1) of de effectiviteit van ^{177}Lu -PSMA RLT beter is dan die van standaard prostaatkankertherapie of placebo, of daarmee vergelijkbaar, 2) of de dosering van ^{177}Lu -PSMA RLT kan worden aangepast met het oog op een optimale balans tussen effectiviteit en toxiciteit van de therapie en 3) welke (radionucleaire) factoren voorspellend zijn voor een respons op ^{177}Lu -PSMA RLT. Bovendien rijst de vraag of ^{177}Lu -PSMA RLT kan worden gebruikt als therapeutisch alternatief, eventueel in combinatie

met standaardtherapie, in vroegere fasen van prostaatkanker. Om dit te bepalen, zijn prospectieve, gerandomiseerde klinische studies nodig.

Momenteel is ^{177}Lu -PSMA niet vrij verkrijgbaar en is het enkel toepasbaar in klinische studies. Het medicijn is momenteel (nog) niet geregistreerd voor gebruik bij patiënten met (castratieresistent) prostaatkanker.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatuur

1. Tannock IF, Wit R de, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502–12.
2. Bono JS de, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147–54.
3. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995–2005.
4. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187–97.
5. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:152–60.
6. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology.* 1998;52:637–40.
7. Mavragani IV, Nikitaki Z, Souli MP, et al. Complex DNA damage: a route to radiation-induced genomic instability and carcinogenesis. *Cancers (Basel).* 2017;18:9.
8. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, et al. ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy for prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017;58:1196–200.
9. Kim YJ, Kim Y-I. Therapeutic responses and survival effects of ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer. A meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2018;43:728–34.
10. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017;58:85–90.
11. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Sandhu S. ^{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;19:825–33.
12. van Kalmthout L, Braat A, Lam M, et al. First experience with ^{177}Lu -PSMA-617 therapy for advanced prostate cancer in the Netherlands. *Clin Nucl Med.* 2019;44:446–51.
13. Heck MM, Tauber R, Schwaiger R, et al. Treatment outcome, toxicity, and predictive factors for radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-1&T in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75:920–6.
14. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1448–54.
15. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a prospective phase 2 pilot trial of ^{177}Lu -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer including imaging predictors of treatment response and patterns of progression. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2019;17:15–20.
16. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, 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;59:795–802.
17. 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.* 2019;61(1):62–9.
18. Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, et al. The rise of PSMA ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:79S–89S.

André N. Vis, uroloog

Bernard H.E. Jansen, aios urologie

Yves J.L. Bodar, arts-onderzoeker

Jakko A. Nieuwenhuijzen, uroloog

Harry N. Hendrikse, farmacoloog

Daniela E. Oprea-Lager, nucleair geneeskundige