Tijdschr Urol (2020) 10:99–100
<https://doi.org/10.1007/s13629-020-00302-x>

Voorwoord bij het themanummer nucleaire geneeskunde: Theranostics voor diagnostiek en behandeling van prostaatkanker

Ludwike W. M. van Kalmthout · Marnix G. E. H. Lam

Published online: 7 September 2020
 © The Author(s) 2020

‘Theranostics’ en de nucleaire geneeskunde zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Bij theranostics wordt gebruikgemaakt van een radioactief gelabeld ligand (bijvoorbeeld een peptide), dat voor zowel diagnostiek als therapie geschikt is. Wanneer radioactief gelabelde liganden specifiek aan receptoren binden, kunnen tumorcellen middels nucleaire beeldvorming in beeld worden gebracht. Meestal worden hiervoor radionucliden gebruikt die gammastraling uitzenden (SPECT) of positronen (PET). Als dezelfde liganden echter gekoppeld worden aan radionucliden die alfa- of bètastraling uitzenden, kunnen tumorcellen zeer lokaal en specifiek worden bestraald. Theranostics worden breed toegepast in de dagelijkse praktijk van de nucleaire geneeskunde. Een recent voorbeeld is prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA). PSMA wordt door prostaatkankercellen in verhoogde mate tot expressie gebracht in vergelijking met benigne prostaataweefsel en vormt daardoor een aantrekkelijk doelwit voor zowel diagnostiek (PET middels positronemissie van gallium-68 (^{68}Ga) of fluor-18 (^{18}F) gelabeld PSMA) als therapie (bètastraling middels lutetium-177 (^{177}Lu) gelabeld PSMA of alfastraling middels actinium-225 (^{225}Ac) gelabeld PSMA). Er wordt in toenemende mate ervaring opgedaan met PSMA-theranostics. Beeldvorming middels ^{68}Ga -PSMA-PET/CT heeft in meerdere ziekenhuizen in Nederland een plaats verworven binnen de routinediagnostiek van prostaatkanker, bij primaire stadiëring en bij een biochemisch recidief, en wordt als zodanig ook genoemd in de Nederlandse richtlijnen.

Een retrospectieve studie vergeleek de diagnostische waarde van ^{68}Ga -PSMA-PET/CT met de ‘ouder-

wetse’ standaard skeletscintigrafie in een groep met 126 prostaatkankerpatiënten die beide diagnostische onderzoeken ondergingen [1]. Bij patiëntanalyse werd een respectievelijke sensitiviteit van 98,7–100% versus 86,7–89,3% en een specificiteit van 88,2–100% versus 60,8–96,1% gevonden voor ^{68}Ga -PSMA-PET/CT ten opzichte van skeletscintigrafie. De inferieure detectie van skeletscintigrafie wordt toegeschreven aan de graduele ontstaanswijze van ossale metastasen, waarbij de eerste fase wordt gekenmerkt door migratie van tumorcellen [2]. Hierop volgt een actieve osteoblastenreactie, waarna uiteindelijk pas sclerose ontstaat. Dit laatste is zichtbaar op skeletscintigrafie, terwijl receptorgerichte beeldvorming middels PSMA-PET/CT prostaatkankercellen gevoelig detecteert, ongeacht lokalisatie of osteoblastenreactie. Solide opgezette prospectieve studies moeten de diagnostische accuratesse echter nog definitiever bepalen [3]. Om deze wetenschappelijke lacune te dichten, zijn eind 2017 twee grote Nederlandse prospectieve validatiestudies van start gegaan. De PEPPER-studie (NL6644) vergeleek de resultaten van ^{68}Ga -PSMA-PET/CT met de histopathologische bevindingen na pelviene lymfeklierdissectie. Zoals verwacht was de sensitiviteit voor de detectie van lymfekliermetastasen matig (42%), maar was de specificiteit hoog (91%). Dit laatste leidde in de studie tot een verandering van beleid bij 13% van de patiënten, maar zou in de toekomst een pelviene lymfeklierdissectie overbodig kunnen maken bij geselecteerde PET-positieve patiënten [4]. Resultaten van onderzoek naar ^{18}F -DCFPyl PET/CT (SALT-studie; NL6754) worden binnenkort verwacht.

Over de aanvullende waarde van ^{68}Ga -PSMA PET/CT-diagnostiek voor het opsporen van de tumorlokalisatie bij patiënten met een biochemisch recidief is meer bekend. Zo beschrijft een systematische review en meta-analyse uit 2016 een oplopend percentage positieve scans van 42%, 58%, 76% en

drs. L. W. M. van Kalmthout · prof. dr. M. G. E. H. Lam (✉)
 afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde, Universitair
 Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Nederland
m.lam@umcutrecht.nl

95% bij PSA-waarden van respectievelijk 0–0,2, 0,2–1 en 1–2 ng/ml [5]. Het bepalen van de tumorlokalisatie bij dermate lage PSA-waarden is van groot belang voor het bepalen van de juiste therapeutische vervolgstap: (1) salvagebehandeling van de prostaatlogie bij lokaal recidief; (2) metastasegerichte therapie bij oligometastasen; en (3) systeemtherapie bij uitgebreid gemetastaseerde ziekte.

In Duitse centra is ervaring opgedaan met de therapeutische toepassing van PSMA. Wereldwijd is een grote gerandomiseerde studie, de VISION-trial (NCT03511664), uitgevoerd naar het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-therapie op overleving. Hieraan namen het Radboud Medisch Centrum, het UMC Utrecht, het Antoni van Leeuwenhoek en het St. Antonius Ziekenhuis deel. Circa 100 van de in totaal wereldwijd 750 uitbehandelde prostaatkankerpatiënten werden in Nederland geïnccludeerd. Endocyt, de producent van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, werd om die reden overgenomen door Novartis, dat behalve Endocyt ook het bedrijf AAA overnam, producent van ¹⁷⁷Lu-dotataat (Lutathera®, AAA/Novartis, Frankrijk), een radioactief gelabeld ligand voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren. Al deze ontwikkelingen onderstrepen het belang dat wordt toegeschreven aan theranostics in de internationale context, waarop ook het Nederlandse zorgstelsel zal moeten anticiperen. Vanaf eind 2016 wordt ¹⁷⁷Lu-PSMA-therapie ook in verschillende Nederlandse centra beperkt aangeboden aan patiënten met vergevorderde gemetastaseerde, castratieresistente prostaatkanker. Echter, gerandomiseerd prospectief onderzoek zal de definitieve rol van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-therapie binnen de behandeling van prostaatkanker moeten bepalen. De resultaten van de VISION-trial worden in 2021 verwacht.

Op dit moment wordt in binnen- en buitenland veel onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van kandidaatmoleculen voor theranostics. Belangrijke aspecten van deze moleculen zijn de specificiteit voor de beoogde receptor en het behoud daarvan na labeling met radionucliden. Daarnaast is de grootte van deze radioactief gelabelde liganden van belang. Liefst is de omvang van kandidaatmoleculen beperkt, zodat ze een gunstige farmacokinetiek hebben, met een snelle distributie en klaring. Tevens moeten ze makkelijk en kosteneffectief geproduceerd en gelabeld worden met radionucliden die geschikt zijn voor snelle beeldvorming en effectieve behandeling. Hoge specificiteit en affiniteit voor de receptor garandeert respectievelijk veiligheid en effectiviteit. Dit is bij uitstek iets wat theranostics typeert. Met behulp van beeldvorming wordt voor elke individuele patiënt de specificiteit en affiniteit voor de receptor geëvalueerd, waardoor patiënten beter geselecteerd kunnen worden voor therapie met vervolgens een hoge kans op effectiviteit en een lage kans op bijwerkingen.

In het Themanummer 'Nucleaire geneeskunde' van het *Tijdschrift voor Urologie* komen verschillende toepassingen van theranostics bij patiënten met prostaat-

kanker aan bod, zowel wat betreft innovatieve beeldvormende technieken als veelbelovende nieuwe behandelmethoden [6–11].

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

- Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and ⁶⁸Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(12):2114–21.
- Lavalaye J, Kaldewey P, van Melick HH. Diffuse bone metastases on (⁶⁸Ga)-PSMA PET-CT in a patient with prostate cancer and normal bone scan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1563–4.
- Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):e696–e708.
- van Kalmthout LWM, van Melick HHE, Lavalaye J, et al. Prospective validation of gallium-68 prostate specific membrane antigen-positron emission tomography/computerized tomography for primary staging of prostate cancer. *J Urol*. 2020;203(3):537–45.
- Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(6):926–37.
- van der Sar ECA, van Kalmthout LWM, Lam MGEH. PSMA PET/CT in primary prostate cancer diagnostics: an overview of the literature. *Tijdschr Urol*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00297-5>.
- Wondergem M, van der Zant FM, Broos WAM, Knol RJJ. Clinical impact of PSMA PET in biochemically recurrent prostate cancer; a review of the literature. *Tijdschr Urol*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00296-6>.
- van Leeuwen PJ, van Oosterom MN, de Barros H, Donswijk ML, van der Poel HG, van Leeuwen FWB. Prostaatspecifiek membraanantigeengestuurde chirurgie voor prostaatkanker. *Tijdschr Urol*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00298-4>.
- Wyndaele DNJ. Radium-223 voor gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom: stand van zaken en toekomstperspectief. *Tijdschr Urol*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00299-3>.
- van Kalmthout LWM, van der Sar ECA, Braat AJAT, de Keizer B, Lam MGEH. Lutetium-177-PSMA therapy for prostate cancer patients—a brief overview of the literature. *Tijdschr Urol*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00300-z>.
- Privé BM, van Gemert WAM, Nagarajah J, Niven M, Gerritsen WN, van Oord IM, et al. PSMA radioligand therapie met alfa-emitters: een review. *Tijdschr Urol*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00301-y>.

drs. Ludwike W.M. van Kalmthout, aios radiotherapie

prof. dr. Marnix G.E.H. Lam, nucleair geneeskundige, hoogleraar Nucleaire geneeskunde