

PSMA theranostics in prostaatkanker



Bastiaan Privé, MD, PhD

September 2, 2022
Radboud Universiteit

Promotores:

Prof. J. Nagarajah, MD, PhD
Prof. S. Heskamp, PhD
Prof. M. Gotthardt, MD, PhD
N. Mehra, MD, PhD

Gezien de hoge mortaliteit en morbiditeit is er een noodzaak om de diagnostiek en de behandeling van prostaatkanker verder te verbeteren. Bij deze ziekte kan gebruik worden gemaakt van prostaat specifiek membraan antigeen (PSMA), een enzym dat selectief en in hoge mate tot over-expressie wordt gebracht door prostaatkanker. Radioactief gelabelde PSMA liganden (bijv. [¹⁸F]PSMA-1007) kunnen worden gebruikt om prostaatkanker (uitzaaiingen) zichtbaar te maken door middel van positron emissie tomografie (PET). Naast PSMA beeldvorming, is PSMA radioligand therapie met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA (een PSMA tracer gelabeld met een beta straler) een veelbelovende nieuwe behandeling voor prostaatkankerpatiënten. Het doel van dit proefschrift was om

PSMA beeldvorming en PSMA therapie in nieuwe prostaatkanker stadia te onderzoeken. Tevens had dit proefschrift als doel om de kennis van deze nieuwe behandeling te vergroten.

Prostaat diagnostiek middel [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT

In dit proefschrift werd de werkzaamheid van de [¹⁸F]PSMA-1007 PET scan geëvalueerd in een studie van 53 patiënten met recent gediagnosticeerd prostaatkanker. Er werd in deze studie gekeken hoe effectief de [¹⁸F]PSMA-1007 PET scan lokaal en gemetastaseerd prostaatkanker visualiseert. De resultaten van de PET scan werden retrospectief vergeleken met de uitkomsten van de multi-parametric magnetic resonance imaging (mpMRI) met histopathologie als gouden standaard. De data suggereerde dat een combinatie van de prostaat mpMRI en [¹⁸F]PSMA-1007 PET de stadiëring van primair prostaatkanker patiënten kan verbeteren en aanvullende informatie oplevert wat betreft tumorgroei buiten het prostaatkapsel. Wij zagen ook dat [¹⁸F]PSMA-1007 maar weinig in de urine werd opgenomen, wat de evaluatie van tumoren in de buurt van de blaas ten goede kwam. Wij concludeerden dat [¹⁸F]PSMA-1007 hierdoor met name nuttig is voor de diagnostiek naar het lokale prostaatscarcinoom. Om de bevindingen van de vorige studie te evalueren met betere kwaliteit data, werd een prospectieve studie geïnitieerd. In deze studie werden 75 patiënten met de verdenking op prostaatkanker (bijvoorbeeld op basis van verhoogde bloed PSA waarden) geïncludeerd. Zij kregen een [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT naast de prostaat mpMRI en voor de eventuele prostaatbipten. Het

doel van deze studie was om de toegevoegde waarde van de [¹⁸F]PSMA-1007 PET scan te beoordelen naast de prostaat mpMRI voor de detectie van gelokaliseerd prostaatscarcinoom. In dit proefschrift werd de interim-analyse beschreven van 61 patiënten die reeds in deze studie geïncludeerd werden en beide scans ondergingen. Hierbij werd een goede sensitiviteit en specificiteit waargenomen van de PSMA-PET met respectievelijk 94% en 69%, voor het detecteren van klinisch significant prostaatscarcinoom. Het leek er tevens op dat de PSMA-PET kan helpen indien de radioloog op basis van de mpMRI twijfelt of er prostaatscarcinoom aanwezig was (PIRADS 3).

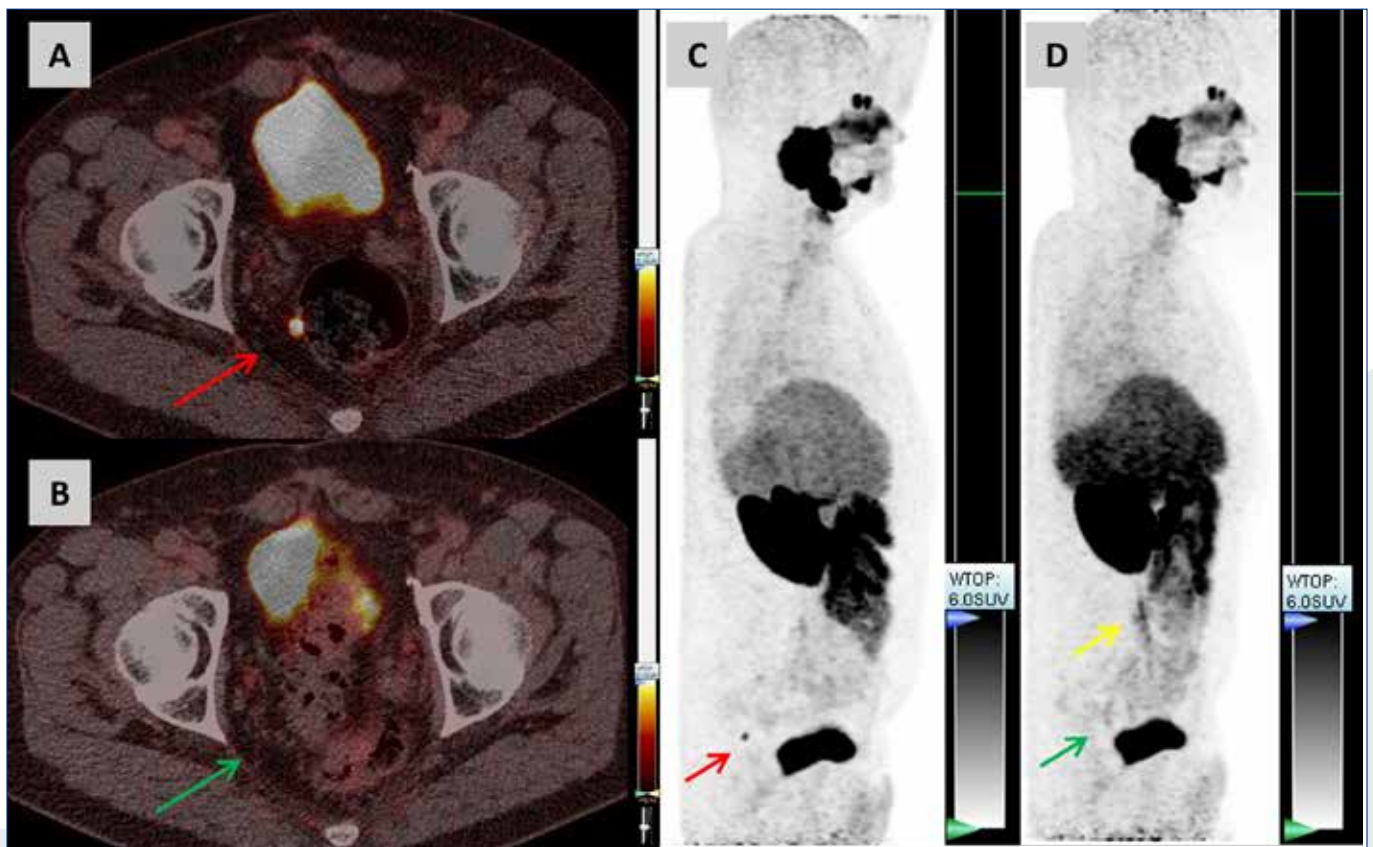
PSMA radioligand therapie in prostaatkanker

Naast de studies die betrekking hadden op PSMA beeldvorming, bevatte deze thesis met name werk over PSMA radioligand therapie. Zo presenteerden we de resultaten van een pilotstudie van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in tien snel progressieve hormoongevoelige prostaatkankerpatiënten met laag ziektevolume. Alle tien de patiënten kregen zonder complicaties twee cycli [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 toegediend. Er werden gedurende de behandeling geen therapie-gerelateerde hooggradige bijwerkingen waargenomen. Volgens de berekende dosimetrie werd de drempeldosis voor straling gerelateerde toxiciteit van de risico-organen (speekselklier, nieren en beenmerg) niet overschreden. Alle tien de patiënten vertoonden veranderde PSA kinetiek, konden hun vervolg therapie uitstellen en behielden hun kwaliteit van leven. De helft van de patiënten vertoonden een PSA daling van meer dan 50%. Eén patiënt had

een volledige respons op PSMA-PET beeldvorming tot aan het einde van het onderzoek. Twee anderen hadden slechts minimale restziekte. Op basis van deze resultaten concludeerden we dat [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 een veilige behandelingsmodaliteit lijkt en mogelijk effectief is bij patiënten met hormoongevoelige prostaatkanker met een laag gemetastaseerd ziektevolume. Deze positieve studie uitkomsten hebben geleid tot het initiëren van een vervolgstudie. Vervolgens werd de volledige dosimetrie van deze studie beschreven. Zo was de geabsorbeerde doses [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in: tumorlaesies $3,25 \pm$

$3,19 \text{ Gy/GBq}$, speekselklieren $0,39 \pm 0,17 \text{ Gy/GBq}$, nieren $0,49 \pm 0,11 \text{ Gy/GBq}$, lever $0,09 \pm 0,01 \text{ Gy/GBq}$ en beenmerg $0,017 \pm 0,008 \text{ Gy/GBq}$ in de hormoongevoelige setting met laag ziektevolume. Er werd hiermee aangetoond dat het "tumor-sink-effect" van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 bij laag ziekte volume minder relevant lijkt dan verwacht, de tumor-tot-orgaanverhouding van de geabsorbeerde dosis hoog was en de tumoropname correleert met de PSA in het bloed ($p = 0,047$). Daarmee vonden we dat de tumor dosimetrie gecorreleerd kon worden met de klinische uitkomst. Op basis van deze uitkomsten hebben we geconcludeerd

dat aanvullende behandelingscycli veilig zijn en mogelijk kunnen leiden tot een betere tumorrespons. Ondanks het groeiend aantal publicaties over [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA radioligand therapie, blijft de patiënten selectie lastig waardoor 40-60% van de prostaatkankerpatiënten niet (of slecht) reageert op [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T. Er is hierdoor een behoefte om de selectie van patiënten te verbeteren, zeker indien [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA toegepast gaat worden in vroegere ziektestadia (bijvoorbeeld hormoongevoelige prostaatkanker). Zodoende beschreven we een nieuwe radiochemie van PSMA-617 en



Figuur 2. PSMA-PET vóór en zes maanden na 9GBq ¹⁷⁷Lu-PSMA van een patient met oligogemetastaseerd hormoon gevoelig prostaatkarcinoom die hiervoor eerder alleen een prostatectomie onderging. (A) Axiaal beeld en MIP (C) van de baseline [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT toont een 10 mm para-rectale lymfeklier PSMA-PET positief (SUVmax 11,5). Na zes maanden is de klier verdwenen en heeft hij een volledige respons (B) en (D). Na meer dan vier jaar is de patient nog niet gestart met hormonale therapie. Wel loopt de PSA langzaam op (huidig PSA 1,6). Een rode pijl geeft een uitzaaiing aan en een groene pijl een volledige respons. De gele pijl wijst op [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in de urineleider.

PSMA-I&T met de positron-emitter ^{89}Zr , die hoge resolutie PET beeldvorming tot zeven dagen na injectie mogelijk maakt. Met ^{89}Zr Zr-PSMA-617 en ^{89}Zr Zr-PSMA-I&T kon de biodistributie van deze PSMA-tracers dagenlang bestudeerd worden in een muizenstudie. Dit maakte een nauwkeurige pre-therapeutische dosisbeoordeling van ^{177}Lu Lu-PSMA-617 en ^{177}Lu Lu-PSMA-I&T mogelijk. Tevens toonden we de eerste ^{89}Zr Zr-PSMA-617 beelden van een patiënt. Er wordt momenteel een patiëntenstudie gepland om deze nieuwe tracers verder te onderzoeken. Het proefschrift bevatte ook een studie die probeerde te verklaren waarom sommige patiënten wel reageren op PSMA radioligand therapie en anderen niet. Eerdere studies hebben laten zien dat patiënten met een defect in homologous recombination van de tumor beter reageren op ^{223}Ra radionuclidetherapie. Er werd in deze thesis een cohort van 40 patiënten beschreven die PSMA radioligand therapie ondergingen en tumor DNA analyse hadden van 40 DNA-damage repair genen (bijv. BRCA1, BRCA2, ATM). De studie vergeleek de progressievrije overleving en de

totale overleving na PSMA radioligand therapie voor patiënten met en zonder mutaties in deze genen. We konden onze hypothese dat patiënten met een defect in tumor homologous recombination beter reageren op PSMA-radioligandtherapie in dit cohort niet bevestigen. Met andere woorden, er werd geen verschil waargenomen tussen patiënten met een mutatie in tumor DNA-damage repair en patiënten met een wild-type DNA-damage repair. Desondanks zijn wij van mening dat verdere analyse nodig is aangezien deze studie bestond uit een klein en heterogeen cohort, dat waarschijnlijk de resultaten heeft beïnvloed. In dit manuscript adviseerden wij collega onderzoekers tevens rekening te houden met meer factoren die waarschijnlijk invloed hebben op het effect van PSMA radioligand therapie, zoals dosimetrie, immuunrespons, cell-regulatory pathways, enz. Als laatste werd het onderzoeksprotocol van de "Bullseye" studie beschreven: een gerandomiseerde multicenter fase II-studie die werd gestart na de veelbelovende hierboven genoemde resultaten in deze oligo-

gemetastaseerde patiëntenpopulatie. Deze prospectieve studie is een korte-termijn perspectief waar wij momenteel staan met ^{177}Lu Lu-PSMA als metastase(n) gerichte therapie in prostaatkarcinoom met laag ziektevolume.

Conclusie

De onderzoeken van dit proefschrift hebben de deur geopend voor nieuwe diagnostische en therapeutische strategieën voor prostaatkanker patiënten. Zo lijkt ^{18}F PSMA-1007 een voordeel te hebben om de status localis van de prostaat te beoordelen aangezien deze tracer de beeldvorming van de blaas en prostaat ten goede komt. Daarnaast werden in dit proefschrift studies beschreven van ^{177}Lu Lu-PSMA-617 in hormoongevoelig prostaatkarcinoom met laag ziektevolume. Hiermee lijkt succesvol uitstel mogelijk van de volgende therapie lijn. Daarnaast werd in dit proefschrift onderzoek gedaan om de patiënten selectie voor PSMA radioligand therapie te verbeteren.

bastiaan.prive@radboudumc.nl ♦