

Behandling av kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft med [¹⁷⁷Lu]PSMA-radioligand

KORT KASUISTIKK

RUNE SUNDSET

rune.sundset@unn.no

PET-senteret

Universitetssykehuset Nord-Norge

og

Nukleærmedisinsk og strålebiologisk forskningsgruppe

UiT – Norges arktiske universitet

Rune Sundset er spesialist i nukleærmedisin, leder av PET-senteret og forskningsgruppeleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HEGE SAGSTUEN HAUGNES

Kreftavdelingen

Universitetssykehuset Nord-Norge

og

UiT – Norges arktiske universitet

Hege Sagstuen Haugnes er spesialist i onkologi, seksjonsoverlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ALEXANDER PEREZ

PET-senteret

Universitetssykehuset Nord-Norge

Alexander Perez er radiograf.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLA ENGELSEN

PET-senteret

Universitetssykehuset Nord-Norge

Ola Engelsen er cand.scient. og fysiker.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

IDA H.H. FOSSEIDE

PET-senteret

Universitetssykehuset Nord-Norge

Ida H.H. Fosseide er spesialist i nukleærmedisin og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MIGUEL J. CASTILLEJO

PET-senteret

Universitetssykehuset Nord-Norge

Miguel J. Castillejo er spesialist i radiologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TROND VELDE BOGSRUD

PET-senteret

Universitetssykehuset Nord-Norge

og

Nuklearmedisin og PET

Aarhus Universitetshospital

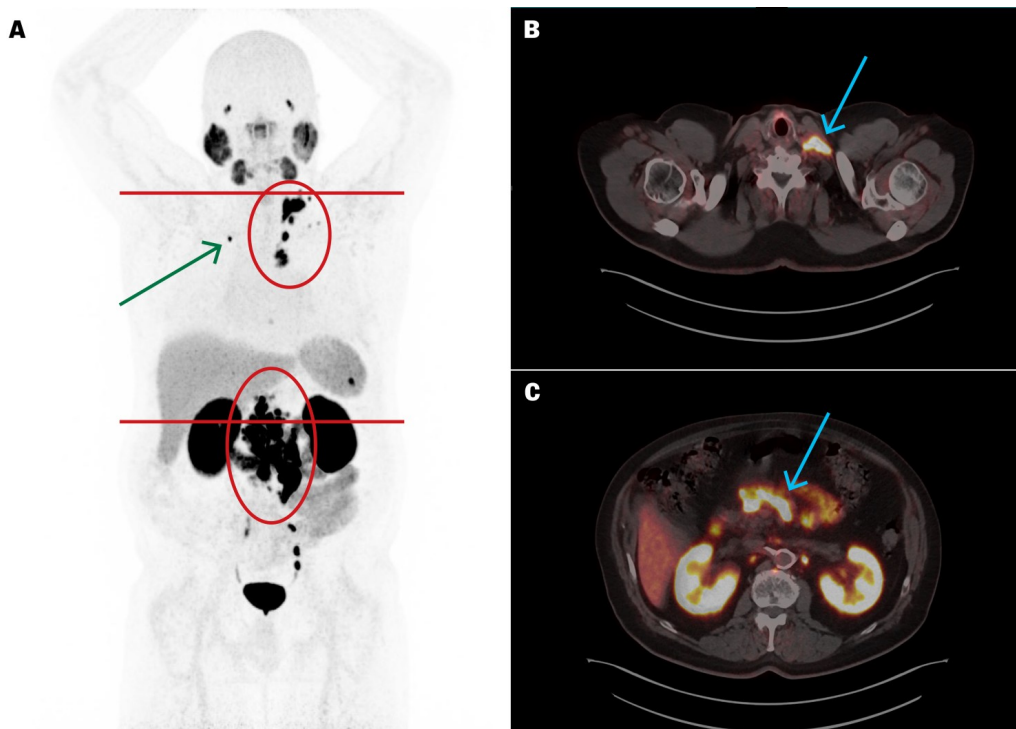
Trond Velde Bogsrud er spesialist i nukleærmedisin og i klinisk biokjemi samt overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Behandling av raskt progredierende kastrasjonsresistent metastatisk prostatakreft med [¹⁷⁷Lu]PSMA-radioligand på registreringsfritak resulterte i betydelig tilbakegang av metastasene på PET/CT. Effekten var forbigående.

En mann i 70-årene med raskt progredierende metastatisk prostatakreft hadde mottatt kastrasjonsbehandling i fire år og utviklet kastrasjonsresistent sykdom. Videre hadde han effekt og god toleranse av abiraterontabletter i 3,5 år (daglig dose 1000 mg samt prednisolon 10 mg for å dempe bivirkninger). Abirateron ble seponert da det så tilkom sykdomsprogrediering med stigende prostataspesifikt antigen (PSA) og nye lymfeknutemetastaser. Kjemoterapi ble startet med docetaxel (intravenøs infusjon 50 mg/m², hver 2. uke), som medførte intolerable bivirkninger, og det forelå dermed ingen andre behandlingsmuligheter. I tråd med retningslinjer brukte han fortsatt endokrin terapi i form av LHRH-analog med goserelininjeksjoner (10,8 mg subkutant, hver tredje måned).

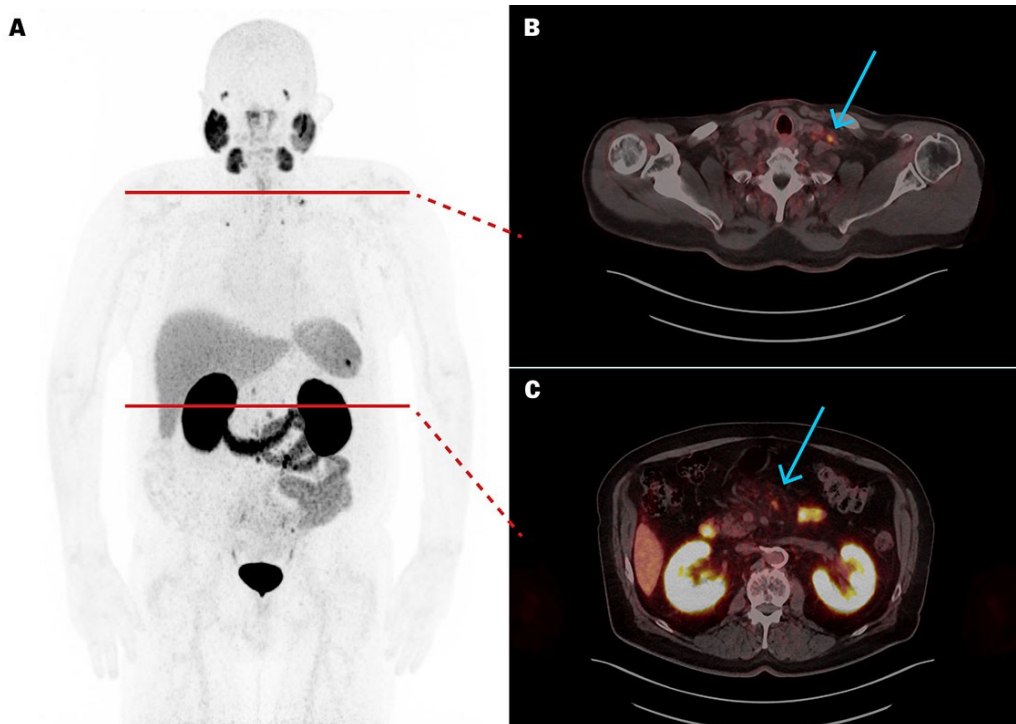
PSA i plasma (p-PSA, referanseområde 0–4,0 µg/L for menn ≥ 60 år) var 154 µg/L og PSA-doblingstiden var 4,5 måneder. PET/CT med det radiofarmasøytiske sporstoffet prostataspesifikt membranantigen radioligand (PSMA-RL) merket med Gallium-68 ($[^{68}\text{Ga}]\text{PSMA-11}$) viste meget høyt opptak i utbredte metastatiske lymfeknuter i bekken, abdomen, toraks og hals, samt en solitær skjelettmetastase i høyre krageben (figur 1). Opptaket indikerte at det kunne ligge til rette for behandling med PSMA-ligand merket med den beta-emitterende radionukliden Lutetium-177 ($[^{177}\text{Lu}]\text{PSMA-RL}$).



Figur 1 $[^{68}\text{Ga}]\text{PSMA-11}$ PET/CT før behandling med $[^{177}\text{Lu}]\text{PSMA-617}$ viste høyt opptak i spredte metastatiske lymfeknuter i abdomen, toraks og nedover halsen på venstre side (rød ring og blå pil) og i liten skjelettmetastase i kragebenet på høyre side (grønn pil). Høyt opptak i en liten lesjon i milt var et kjent hemangiom. For øvrig var det fysiologisk opptak i spyttkjertler, nyrer og urinblære.

Behandlingen er ikke godkjent i Norge og ble gitt på registreringsfritak. Det ble gitt 7,4 GBq $[^{177}\text{Lu}]\text{PSMA-I\&T}$ (Curium, Finland) som fem behandlinger med fem ukers mellomrom. Fem uker etter første behandling hadde p-PSA falt til 53 µg/L.

Fem uker etter femte behandling var p-PSA 1,8 µg/L. $[^{68}\text{Ga}]\text{PSMA-11}$ PET/CT viste betydelig størrelsesreduksjon av metastasene (figur 2), der den største (mållesjon) hadde redusert diameter fra 10 til 4 mm. Ut over nedsatt matlyst og forstoppelse ble behandlingen godt tolerert uten affeksjon av nyre-, spyttkjertel- eller benmargsfunksjon.



Figur 2 [⁶⁸Ga]PSMA-11 PET/CT etter fem behandlinger med [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 viste betydelig størrelsesreduksjon av metastatiske lymfeknuter i abdomen, toraks og hals.

Syv måneder etter femte behandling hadde p-PSA steget til 14,3 µg/L og [⁶⁸Ga]PSMA-11 PET/CT viste tilkomne små skjelettmetastaser med høyt opptak, mens lymfeknutemetastasene var uendrete. Behandlingen ga altså god, men forbigående effekt på metastasene.

Diskusjon

Behandling med [¹⁷⁷Lu]PSMA-RL baserer seg på at liganden binder seg til PSMA-reseptorer på cellemembranen. En forutsetning for behandlingen er derfor et høyt antall PSMA-reseptorer på prostatakreftcellene, og dette vurderes i forkant med [⁶⁸Ga]PSMA-11 PET/CT (1,2). Etter binding til en PSMA-reseptor på celleoverflaten blir antigen-ligandkomplekset internalisert i cellen, og det skjer så en intern bestråling med betapartiklene som emitteres fra Lutetium-177. Energiavsetningen er såpass konsentrert at den forårsaker betydelig stråleskade av DNA og påfølgende død av kreftcellene, men lav grad av skade på normalt omkringliggende vev. På grunn av renal utskillelse og fysiologisk høyt opptak i spyttkjertler, er nyrer og spyttkjertler utsatt, men standardbehandlingen som vår pasient fikk, er rapportert å være godt tolerert med sjelden forekomst av alvorlige bivirkninger (1).

For responseevaluering måles p-PSA, og CT og/eller [⁶⁸Ga]PSMA-11 PET/CT gjentas. En randomisert fase 3-studie («VISION-studien») viste at behandling med [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 (Pluvicto) i tillegg til standard behandling forlenget totaloverlevelsen (median 15,3 måneder) sammenlignet med standard behandling alene (median 11,3 måneder) (1).

[⁶⁸Ga]PSMA-11 og [¹⁷⁷Lu]PSMA-RL er begge rettet mot PSMA-reseptorer i cellemembranen og utgjør således det som kalles et teranostisk par. Teranostikk er et teleskopord sammensatt av terapi og diagnostikk. Med teranostikk mener man et par av en diagnostisk biomarkør og et terapeutisk legemiddel rettet mot samme mål, slik som her med PSMA.

Det er store forventninger til pågående studier som undersøker behandlingseffekt i kombinasjon med spesifikke legemidler og behandling gitt tidligere i sykdomsforløpet enn hva som var tilfelle med VISION-studien (3,4).

Vår pasient ble for øvrig ikke behandlet med [¹⁷⁷Lu]PSMA-617, men [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T. Molekyldelen som bindes til PSMA-reseptoren er identisk, og den eneste forskjellen er molekyldelen som binder sammen reseptorsubstratet og molekyldelen som binder Lutetium-177. Studier har vist likeverdig behandlingseffekt av de to legemidlene (5).

Denne kasuistikken beskriver, så vidt vi kjenner til, én av to pasienter som hittil er behandlet med [¹⁷⁷Lu]PSMA-RL i Norge på registreringsfritak. Utvalgte pasienter har fått behandlingen i utlandet (primært Tyskland og Finland), der kostnadene har vært dekket av HELFO (etter godkjenning av Utenlandskontoret) eller de har vært privatfinansiert.

Behandlinger med [¹⁷⁷Lu]PSMA-RL er tatt i bruk i USA, Australia og flere land i Europa. Legemiddelet ble godkjent i desember 2022 av European Medicines Agency. Folkehelseinstituttet publiserte i juni 2023 en metodevurdering (6). I januar 2024 ble behandlingen vurdert i Beslutningsforum med beslutning om ikke å innføre denne, da «det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen» (7). Samtidig bes Sykehusinnkjøp gjenoppta prisforhandlingen med leverandør, og dersom det tilkommer nye opplysninger og resultater, vil beslutningen kunne vurderes på nytt (7).

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-¹⁷⁷-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2021; 385: 1091–103. [PubMed][CrossRef]
2. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2023; 50: 2830–45. [PubMed][CrossRef]
3. ClinicalTrials. An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study Comparing ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Combination With SoC, Versus SoC Alone, in Adult Male Patients With mHSPC (PSMAddition). <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04720157> Lest 23.11.2023.

4. ClinicalTrials. Enzalutamide With Lu PSMA-617 Versus Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (ENZA-p). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419402> Lest 30.5.2023.
 5. 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: 1199–207. [PubMed][CrossRef]
 6. FHI. ^{177}Lu -PSMA-617 til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft: en fullstendig metodevurdering. <https://www.fhi.no/publ/2023/177lu-psma-617-til-behandling-av-metastatisk-kastrasjonsresistent-prostatak/> Lest 5.10.2023.
 7. Nye metoder. Protokoll – (til godkjenning) https://www.nyemetoder.no/48f6b7/contentassets/1deae85578f4fc386b34ddd596e593e/beslutningsforum-22012024_protokoll.pdf Lest 23.2.2024.
-

Publisert: 30. juli 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0478

Mottatt 17.7.2023, første revisjon innsendt 14.11.2023, godkjent 9.2.2024.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. november 2024.