

¹⁷⁷Lu-PSMA in oligogemetastaseerd prostaatacarcinoom

BULLSEYE trial

B.M. Privé, MD, PhD^{1,2}; W. Noordzij, MD, PhD³; M.J.R. Janssen, MD^{1,4}; M.C. Van Rijk¹, MD; W.A. van Gemert, MD, PhD^{1,5}; B.J.R. Timmermans MSc¹; M. de Groot BSc¹; J.C.C. Koppes, MD, PhD⁶; prof. D.E. Oprea-Lager, MD, PhD^{1,6}; prof. J. Nagarajah, MD, PhD^{1,4}

¹afdeling Medische Beeldvorming, Radboudumc, Nijmegen; ²afdeling Radiotherapie, Erasmus MC, Rotterdam; ³afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Rijksuniversiteit Groningen, UMCG, Groningen; ⁴Röntgeninstituut Düsseldorf, Düsseldorf, Duitsland; ⁵afdeling Nucleaire Geneeskunde, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; ⁶afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, AUMC, Amsterdam

Dit artikel is een aangepaste versie van publicatie in The Lancet Oncology (27, 461-9)

Abstract

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 is a novel treatment for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. A prior phase I study demonstrated that ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is safe and potentially effective in patients with metachronous oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). The BULLSEYE study presents the results of a subsequent randomized phase II trial (NCT04443062) in the same patient population. A total of 58 patients with rapidly progressive mHSPC - defined as a PSA doubling time of ≤ 6 months and a maximum of five metastases on PSMA-PET/CT following prior radical treatment - were 1:1 randomized to receive either 2-4 cycles of 7.4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (intervention group, n=29) or standard care of active follow-up with deferred androgen deprivation therapy (ADT) (control group, n=29). The primary endpoint was progression-free survival (PFS), with secondary outcomes including PSA response, adverse events and quality of

life. At a median follow-up of 27 months, only 3% of patients in the control group remained progression-free, compared to 48% in the intervention group. Median PFS was 5 months in the control group versus 25 months in the intervention group (hazard ratio 0.07; 95% CI 0.03 - 0.17; $p < 0.001$). Among treated patients, 52% experienced a $\geq 90\%$ PSA decline, and 24% achieved a complete biochemical response. The most common treatment-related adverse events were grade 1 dry mouth (66%), fatigue (55%), and nausea (48%). There was no treatment-related grade 4 adverse event or death. Treatment was well tolerated, with stable quality of life reported. These results suggest that [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 is a promising treatment strategy in patients with mHSPC showing potential to delay disease progression and defer initiation of ADT.

Achtergrond

Na radicale prostatectomie of radiotherapie heeft 27-53% van de patiënten een biochemisch recidief (1). Voor patiënten waarbij salvage

behandeling (zoals radiotherapie of operatie) geen optie meer is, is de eerstelijnsbehandeling androgeen deprivatie therapie (ADT) eventueel aangevuld met een androgeen receptor signaal inhibitor. Deze behandeling gaat frequent gepaard met bijwerkingen zoals depressie, vermoeidheid, hart- en vaatziekte, en osteoporose. Daardoor krijgen mannen met maximaal vijf uitzaaiingen, in de zogenaamde oligometastatische setting, nu prostaat-specifiek membraanantigeen (PSMA) positronemissietomografie (PET) metastase gerichte behandeling (MDT) om de start van ADT uit te stellen (1-5). Helaas komen niet alle patiënten in aanmerking voor MDT met (stereotactische) radiotherapie of chirurgie vanwege eerdere behandelingen, het aantal metastasen, of de locatie. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapie (RLT) is een nieuwe behandeling voor patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker welke over het algemeen goed verdragen wordt (6,7). In een fase 1 dosimetrie studie toonden wij eerder aan dat [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 veilig en effectief lijkt bij patiënten met oligogemetastaseerd hormoongevoelig prostaatkanker (mHSPC) (8). Hier rapporteren we de

resultaten van de gerandomiseerde fase 2-studie.

Studie opzet

BULLSEYE was een internationale, multicenter (Radboudumc, UMC Groningen, Amsterdam UMC en German Oncology Center, Cyprus), gerandomiseerde, fase 2-studie met open label studie design (NCT04443062). 58 patiënten werden in een 1:1 ratio gerandomiseerd naar [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus de standaardbehandeling van actieve follow-up met uitgestelde ADT (9,10).

Geschiktheid

Patiënten met snel-progressief mHSPC (PSA-verdubbelingstijd <6 maanden) na lokale behandeling met maximaal vijf metastasen op [¹⁸F]F-PSMA-PET/CT en een maximum standardised uptake value van ≥15, kwamen in aanmerking voor studiedeelname. Alle patiënten waren ADT-naïef en dus hormoongevoelig. Patiënten met viscerale metastasen werden geëxcludeerd.

Procedure

Patiënten in de interventie arm ontvingen maximaal vier cycli van 7,4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 iedere zes weken. De controle arm onderging de standaardbehandeling van actieve follow-up. Bij ziekteprogressie kwamen zij in aanmerking voor cross-over en dus maximaal vier cycli van 7,4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomst was progressievrije overleving (PFS). Progressieve ziekte werd gedefinieerd als een stijging van 100% in PSA sinds randomisatie, radiografische of klinische progressie, of het starten van vervolghandeling, zoals ADT. Secundaire uitkomsten waren PSA-progressievrije overleving volgens de Phoenix-criteria, tijd tot (volgende lijn) systeemtherapie (zoals ADT), PSA-respons, bijwerkingen volgens

de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5,0 en kwaliteit van leven.

Resultaten

Tussen 20 april 2020 en 29 juli 2024 werden 78 mannen gescreend, waarvan er 58 in aanmerking kwamen. De patiëntkarakteristieken tussen beide groepen waren vergelijkbaar (tabel 1). Alle deelnemers ondergingen eerder radicale prostatectomie, radiotherapie of een combinatie hiervan (28 patiënten). Twee patiënten ontvingen respectievelijk twee cycli en 27 patiënten vier cycli [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Bij een mediane follow-up van 27 maanden (IQR 18-32) waren 14 van de 29 patiënten (48%) in de interventie arm progressievrij, vergeleken met 1 van de 29 (3%) in de controle arm (figuur 1). De mediane PFS volgens protocol was 5 maanden (IQR 3-7) in de controle arm ten opzichte van 25 maanden (IQR 15 - niet bereikt) in de interventie arm (HR 0,07; 95% BI 0,03-0,17; p < 0,001) (figuur 2). Na 12 en 24 maanden was de PFS in de interventie arm respectievelijk 77% (95% BI 60-94%) en 54% (95% BI 33-75%). De mediane tijd tot het starten van de (volgende) systemische therapie was 6 maanden (IQR 5-8) in de controle arm en 26 maanden (IQR 18 - niet bereikt) in de interventie arm (HR 0,09; 95% BI 0,04-0,22; p < 0,001). In totaal hadden 24 van de 29 patiënten (83%) in de interventiegroep een afname van ≥50% in PSA, vergeleken met geen in de controlegroep (figuur 3). Van alle patiënten behandeld met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 had 15 van de 29 (52%) een afname van ≥90% in PSA. Zeven van de 29 (24%) patiënten bereikten een complete biochemische respons. Bij de data cut-off hadden vier van de zeven patiënten met een complete biochemische respons nog steeds onmeetbare PSA-niveaus (<0,1 µg/L) na een mediane follow-up van 17

maanden (IQR van 7 tot 31 maanden). Er traden geen therapie gerelateerde ernstige adverse events op. De meest voorkomende bijwerkingen waren mild en van voorbijgaande aard, zoals graad 1 droge mond (66%), graad 1 vermoeidheid (55%), graad 1 misselijkheid (48%), graad 1 darmongemak (21%; verstopping, diarree of een opgeblazen gevoel) en graad 1 beenmergtoxiciteit (21-41%) (tabel 2). De kwaliteit van leven bleef in beide armen stabiel over de tijd.

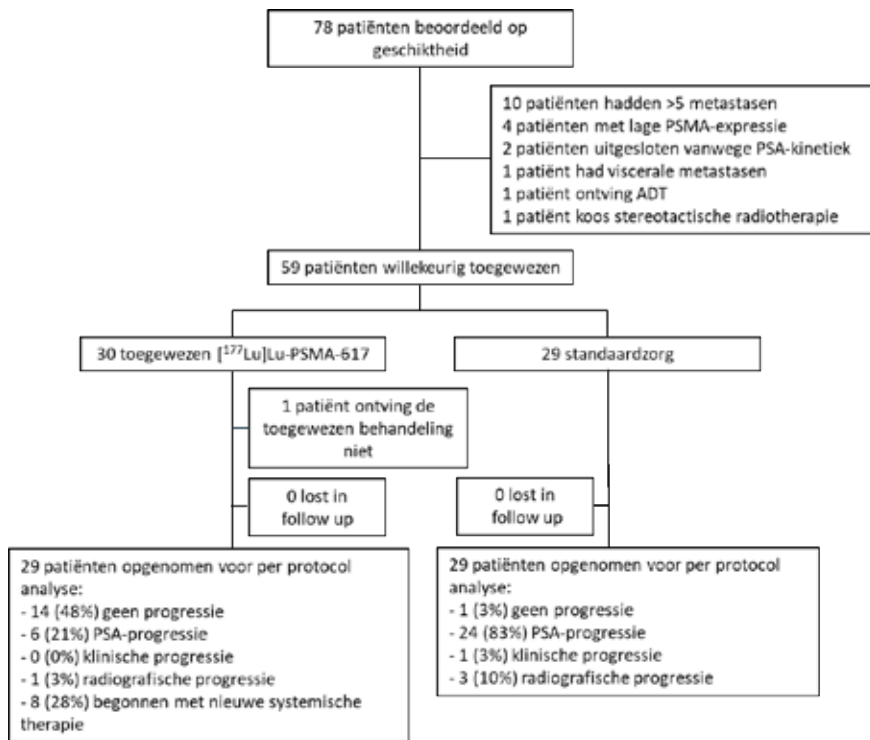
Discussie

De BULLSEYE studie toont aan dat bij [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 patiënten met snel progressief, metachroon oligogemetastaseerd prostaatkanker, ziekteprogressie uitgesteld kan worden, met behoud van kwaliteit van leven en acceptabele toxiciteit. Het lijkt hierdoor mogelijk ADT uit te stellen. Vanwege de bijwerkingen van ADT, wordt ADT-vrije overleving steeds vaker gebruikt als een klinisch relevante uitkomstmaat voor gemetastaseerd prostaatcarcinoom (2,11,12). Dit heeft ertoe geleid dat PSMA-PET/CT gerichte therapie zoals stereotactische radiotherapie of chirurgie inmiddels veel gebruikt wordt voor patiënten met oligometastasen. Deze behandelingen leveren patiënten een mediane progressievrije overleving (PFS) van 11,9 maanden (95% BI, 8,0 tot 18,3) op en een ADT-vrije overleving van 21 maanden (80% BI, 16 tot 28 maanden) (5,11). In de BULLSEYE studie was de mediane PSA PFS 17 maanden (IQR 8-24) en de ADT-vrije overleving 26 maanden (IQR 18 - niet bereikt). Zodoende lijkt de respons met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 mogelijk duurzamer, ondanks dat de BULLSEYE patiënten meer kenmerken van agressieve ziekte hadden, zoals een snellere PSA-verdubbelingstijd en meer metastasen op PSMA-PET/CT. De betere respons is waarschijnlijk te danken aan de systemische aanpak, waarbij zowel

Tabel 1. Demografie.

	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 (n=29)	controle arm (n=29)
leeftijd bij inclusie, jaren		
mediaan (IQR)	69 (64-74)	72 (67-76)
Gleason score bij diagnose		
Gleason 6	4 (13,8)	2 (6,9)
Gleason 7	14 (48,3)	18 (62,1)
Gleason 8	4 (13,8)	8 (27,2)
Gleason 9-10	7 (24,1)	1 (3,4)
primair T stadium		
p/cT1	2 (6,9)	4 (13,8)
p/cT2	10 (34,5)	10 (34,5)
p/cT3	16 (55,2)	14 (48,3)
p/cT4	1 (3,4)	1 (3,4)
primair N stadium		
Nx	5 (17,2)	7 (24,1)
p/iN0	13 (44,8)	17 (58,6)
p/iN1	11 (37,9)	5 (17,2)
voorgaande behandelingen		
RP, n (%)	22 (75,9)	23 (79,3)
RT	22 (75,9)	19 (65,5)
RP + EBRT	15 (53,6)	13 (44,8)
ADT	5 (17,2)	4 (13,8)
jaren tussen diagnose en start studie		
Mediaan (IQR)	6 (4 - 8)	8 (4 - 12)
PSA at start, ng/mL		
Mediaan (IQR)	5,4 (2,7 - 11)	3,8 (2,2 - 6,9)
PSA verdubbelingstijd in maanden		
Mediaan (IQR)	3,5 (2,3 - 4,2)	3,7 (2,6 - 5,0)
aantal metastasen bij inclusie		
1, n (%)	3 (10,3)	7 (24,1)
2, n (%)	4 (13,8)	2 (6,9)
3, n (%)	4 (13,3)	5 (17,2)
4, n (%)	7 (24,1)	7 (24,1)
5, n (%)	11 (37,9)	8 (27,6)
6, n (%)	0 (0)	0 (0)
>7, n (%)	0 (0)	0 (0)
SUVmax van heetste laesie		
Mediaan (IQR)	19,9 (15,7 - 35,6)	18 (15,2 - 26,8)
locatie van metastasen		
lokale ziekte, n (%)	6 (20,7)	6 (20,7)
lymfeklier, n (%)	24 (82,8)	21 (72,4)
bot, n (%)	8 (27,6)	9 (31,0)

ADT = androgeendeprivatietherapie; IQR = interquartile range; N = nodaal stadium; PSA = prostaat-specifiek antigeen; PSMA = prostaat-specifiek membraanantigeen; RP = radicale prostatectomie; RT = radiotherapie; SD = standaarddeviatie; SUV = gestandaardiseerde opnameratio; T = tumorstadium.



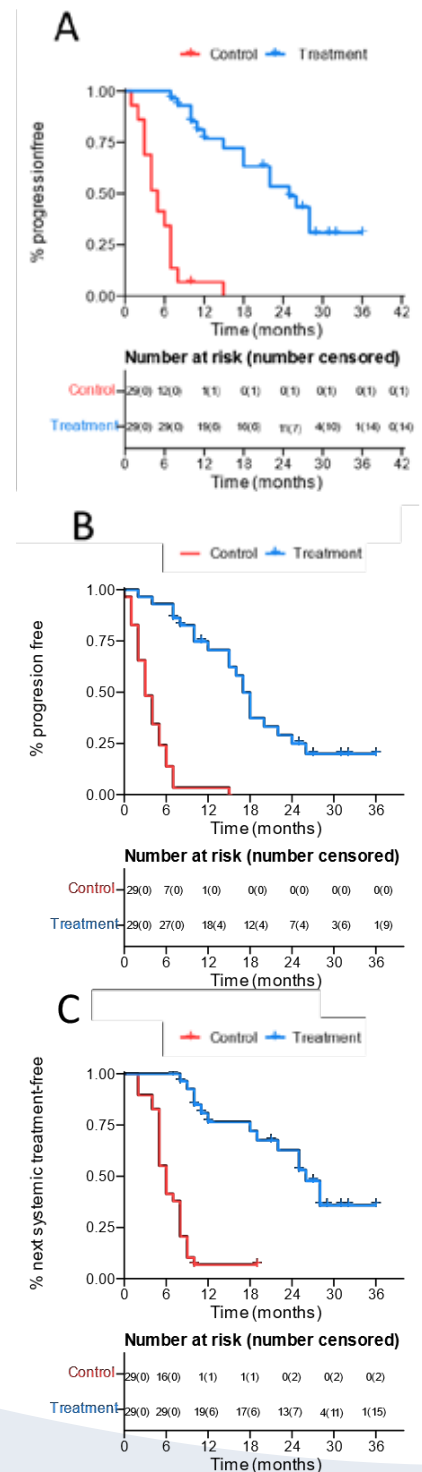
ADT = androgeen deprivatie therapie; PSA = prostaat specifiek antigeen; PSMA = prostaat specifiek membraan antigeen

Figuur 1. Studieprofiel.

zichtbare als onzichtbare ziekte wordt behandeld. Wellicht belangrijk om te benoemen, wij beschouwen ^{177}Lu -PSMA-617 niet als concurrent van uitwendige radiotherapie of chirurgie, maar eerder een aanvullende of alternatieve strategie in bepaalde klinische situaties om ADT uit te stellen. Er lopen nu ook studies om ^{177}Lu -PSMA te combineren met radiotherapie voor oligogemetastaseerde prostaatcarcinoom, inclusief een fase III-studie (NCT05496959, NCT05560659 en NCT05939414). Recent liet de LUNAR studie al een progressievrije overleving voordeel zien van 7,4 maanden naar 17,6 maanden met het toevoegen van twee cycli ^{177}Lu -PSMA-I&T aan stereotactische radiotherapie (13). Van alle behandelde patiënten bereikten zeven patiënten een complete biochemische respons, waarvan vier patiënten nog steeds een

onmeetbaar PSA hadden ten tijde van de analyse. Hoewel de follow-up nu nog beperkt is, suggereert de data dat ondanks de snel progressieve ziekte, sommige patiënten een langdurige remissie bereikten. Tot op heden zijn de precieze voorspellers van respons nog onduidelijk. Zodoende zijn studies zoals pre-therapeutische dosimetrie, genetische biomarkers en klinische nomogrammen noodzakelijk om de behandelrespons beter te voorspellen.

Ondanks een goede initiële respons had de meerderheid van de patiënten uiteindelijk weer een biochemisch recidief (mediaan van 17 maanden, IQR 8-24). We veronderstellen dat een nieuwe serie toedieningen van ^{177}Lu -PSMA-617 mogelijk is gezien de milde bijwerkingen die tot op heden gezien zijn. Tevens is er inmiddels literatuur - in de castratie-resistente prostaatcarcinoom setting - over het gebruik van meer dan tien injecties



Figuur 2. Kaplan-Meier-grafieken met (A) per-protocol progressievrije overleving, (B) PSA-progressievrije overleving en (C) tijd tot volgende systemische therapie. PSA = prostaat specifiek antigeen

	graad 1	graad 2	graad 3
droge mond	19 (66)	3 (10)	0 (0)
vermoeidheid	16 (55)	1 (3)	0 (0)
misselijkheid	14 (48)	3 (10)	0 (0)
afname in lymfocyten	12 (41)	10 (34)	3 (10)
afname in trombocyten	9 (31)	0 (0)	0 (0)
anemie	7 (24)	0 (0)	0 (0)
leukopenie	6 (21)	1 (3)	0 (0)
hoofdpijn	6 (21)	0 (0)	0 (0)
obstipatie	6 (21)	0 (0)	0 (0)
opgeblazen gevoel	5 (17)	1 (3)	0 (0)
diarree	4 (14)	0 (0)	0 (0)
dysgeusie	2 (7)	0 (0)	0 (0)
braken	2 (7)	1 (3)	0 (0)

Tabel 2. Bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Data zijn n (%).

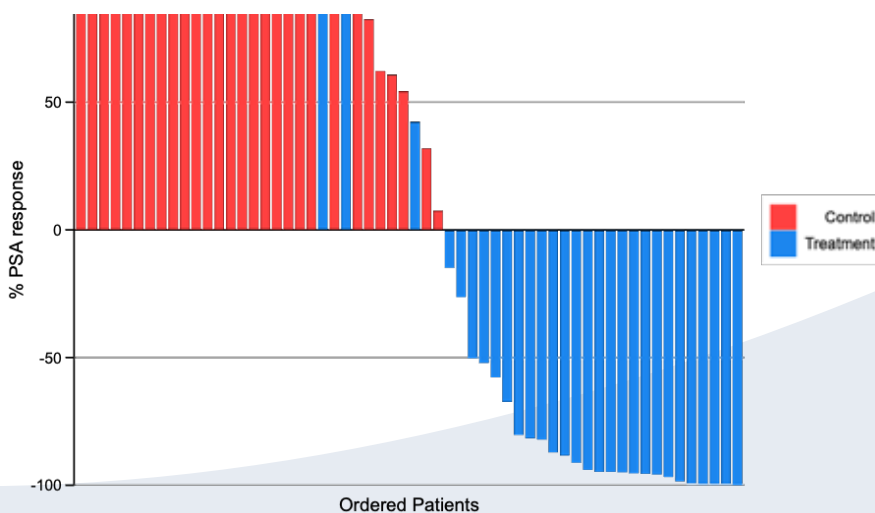
Bijwerkingen die als mogelijk, waarschijnlijk of gerelateerd aan [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 werden beoordeeld en die bij ten minste twee van de 29 patiënten die [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ontvingen, optraden. Er werden geen bijwerkingen van graad ≥ 4 gemeld.

van 7,4 GBq [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 met goed hanteerbare bijwerkingen (14,15). Zodoende bestaat de mogelijkheid dat we met het huidige schema van vier (of zes cycli in de castratie-resistente setting) van 7,4 GBq, patiënten momenteel onderbehandelen. Daarbij moet wel de kanttekening worden geplaatst dat er nog onvoldoende informatie is over de lange termijn toxiciteit en uitkomsten.

Een beperking van de studie is de primaire uitkomstmaat van progressievrije overleving welke niet goed gevalideerd is voor lange termijn uitkomsten. Tevens zijn vergelijkingen van de algehele overleving niet goed mogelijk vanwege het cross-over design in de studie, waarbij patiënten in de controle arm [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 konden ontvangen.

Conclusie

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 toonde veelbelovende werkzaamheid bij metachroon oligogemetastaseerd prostaatkanker patiënten om ziekteprogressie uit te stellen, met beperkte bijwerkingen. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 zou daarmee, naast chirurgie en externe bestralingstherapie, een derde op metastasen gerichte behandeling kunnen worden voor deze patiëntengroep. ♦



PSA = prostaat specifiek antigen

Figuur 3. Waterfall-plot met de beste verandering (%) in prostaat specifiek antigeen.

Aanwijzingen voor de praktijk

- [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 lijkt ook effectief in hormoongevoelig metachroon oligogemetastaseerd prostaatcarcinoom om ziekteprogressie uit te stellen;
- bijwerkingen op korte termijn waren relatief mild, voor de lange termijn moet dit nog beoordeeld worden;
- mogelijk kan [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in deze setting een derde metastasen gerichte behandeling worden, naast uitwendige radiotherapie en gerichte chirurgie.

Referenties

1. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2024;86:164-82
2. Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol*. 2018;74(4):455-62
3. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(25):2830-8
4. Aluwini SS, Mehra N, Lolkema MP, et al. Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Dutch Multidisciplinary Consensus Meeting. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(2):231-8
5. Deek MP, Van der Eecken K, Sutura P, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(29):3377-82
6. 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. *The Lancet Oncology*. 2023;24(6):597-610
7. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(12):1091-103
8. Privé BM, Peters SMB, Muselaers CHJ, et al. Lutetium-177-PSMA-617 in Low-Volume Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Prospective Pilot Study. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(13):3595-601
9. Privé BM, Janssen MJR, van Oort IM, et al. Update to a randomized controlled trial of lutetium-177-PSMA in Oligo-metastatic hormone-sensitive prostate cancer: the BULLSEYE trial. *Trials*. 2021;22(1):768
10. Privé BM, Janssen MJR, van Oort IM, 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
11. Ost P, Siva S, Brabrand S, et al. Salvage metastasis-directed therapy versus elective nodal radiotherapy for oligorecurrent nodal prostate cancer metastases (PEACE V–STORM): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2025;26(6):695-706
12. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650-9
13. Kishan AU, Valle LF, Wilhalme H, et al. ¹⁷⁷Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Neoadjuvant to Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligorecurrent Prostate Cancer (LUNAR): An Open-Label, Randomized, Controlled, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(36):3812-21.0(0):JCO-25-01553
14. Jewell KE, Buteau JP, Medhurst E, et al. Safety and Efficacy of 20 Cycles of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2025:jnumed.124.269447
15. Seifert R, Telli T, Lapa C, et al. Safety and Efficacy of Extended Therapy with [(177)Lu]Lu-PSMA: A German Multicenter Study. *J Nucl Med*. 2024;65(6):909-16