

# PSMA & Beyond: editie 2026

*Nieuwe targets en therapeutische platforms in de theranostiek van prostaatkanker*

**D. Wyndaele, MD**  
EUROPA Uomo

PSMA targeted theranostics have fundamentally transformed the treatment of metastatic prostate cancer. However, PSMA expression is heterogeneous and may decrease with disease progression and under therapeutic pressure. During *PSMA & Beyond 2026*, a broad range of novel targets and therapeutic platforms was discussed that may overcome these limitations. In this review article, we discuss the biological rationale of emerging targets, compare radioligand therapy (RLT), antibody-drug conjugates (ADCs) and bispecific T cell engagers (BiTEs), and outline the implications for clinical practice and research, with specific attention to the Dutch context.

## Inleiding

Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) beeldvorming en daaropvolgende radioligandtherapie (RLT) met <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 hebben geleid tot een paradigmaverschuiving in de behandeling van

gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom (mCRPC). PSMA theranostiek combineert diagnostiek, patiëntselectie en therapie, en heeft in gerandomiseerd fase-III-onderzoek (VISION trial) een significante mediane overlevingswinst overlevingswinst van ongeveer vier maanden laten zien (1). Tegelijkertijd is duidelijk geworden dat PSMA geen universeel target is. Ongeveer 20 tot 30 procent van de patiënten vertoont lage of heterogene PSMA-expressie, terwijl bij agressieve varianten zoals neuro-endocriene prostaatkanker (NEPC) PSMA-expressie vaak sterk verminderd of afwezig is (2). Dit heeft geleid tot een sterke internationale focus op PSMA & Beyond: het identificeren van aanvullende targets en alternatieve therapeutische platforms.

## Waarom 'Beyond PSMA'?

### Tumorheterogeniteit

Prostaatkanker is biologisch heterogeen, zowel inter- als

intrapatiënt. PSMA-PET maakt deze heterogeniteit zichtbaar, maar toont tegelijkertijd de beperkingen van een enkelvoudig target: PSMA-positieve en -negatieve metastasen kunnen binnen één patiënt naast elkaar bestaan.

### Ziekte-evolutie en resistentie

Onder selectiedruk van hormonale therapie en RLT kan clonaal selectie optreden van PSMA-arme tumorcellen. Bij NEPC neemt PSMA expressie vaak af, terwijl alternatieve targets juist toenemen.

### Opkomende targets

Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste targets en bijbehorende platforms.

#### CD46

CD46 is een complement-regulerend membraaneiwit dat breed tot expressie komt in zowel adenocarcinoom als NEPC en vaak behouden blijft bij PSMA-lage ziekte (3). Klinische ontwikkeling

Tabel 1. Overzicht van belangrijkste targets en platforms.

target/ platform	kernkenmerk	voorkeurstoepassing
PSMA	hoog, maar heterogeen	RLT (standaard)
CD46	PSMA-onafhankelijk	ADC/ BiTE
STEAP1	stabiel in mCRPC	RLT/ ADC
B7-H3	agressieve ziekte	ADC/ BiTE (trial)
DLL3	NEPC-specifiek	platform-afhankelijk
FAP	stromaal	imaging

richt zich vooral op ADCs en BiTEs. Vroege studies tonen PSA dalingen en tumorresponsen, maar cytokine release syndroom (CRS) blijft een aandachtspunt bij BiTE therapie. CD46 wordt gezien als kansrijk salvage-target bij patiënten die niet (meer) geschikt zijn voor PSMA-RLT.

### STEAP1

Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1 (STEAP1) is frequent aanwezig in mCRPC en vertoont in sommige studies een stabiel expressiepatroon dan PSMA (4). Door snelle internalisatie is STEAP1 aantrekkelijk voor zowel RLT als ADC benaderingen. Vooral interessant voor dual-target strategieën (bijvoorbeeld PSMA + STEAP1).

### B7-H3 (CD276)

B7-H3 is een immuuncheckpoint-gerelateerd eiwit dat geassocieerd is met agressieve ziekte en slechte prognose. Expressie vindt plaats op tumorcellen én tumor-geassocieerd stroma (5). Ontwikkeling richt zich met name op ADCs en BiTEs.

### DLL3

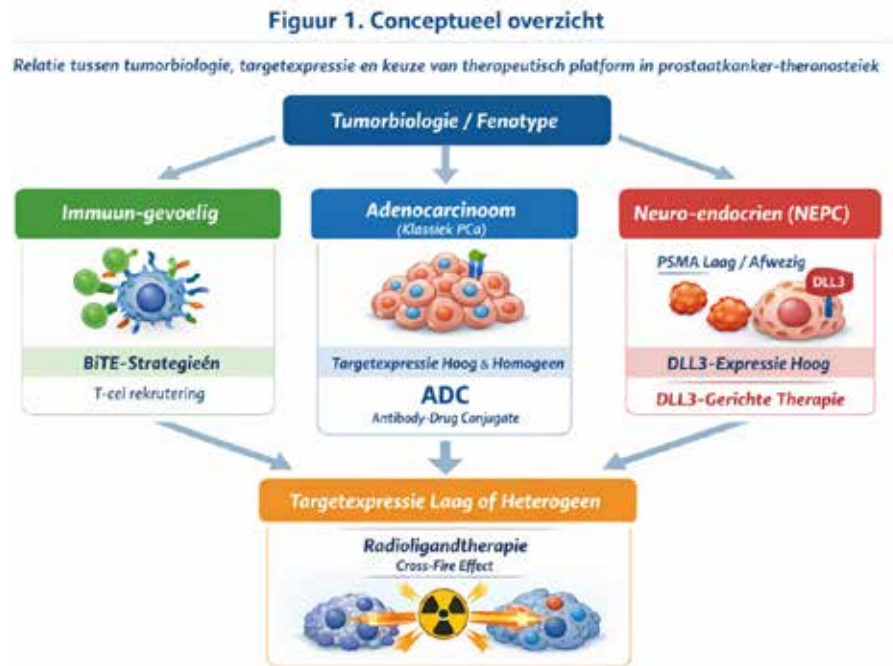
DLL3 is sterk geassocieerd met NEPC en vrijwel afwezig in klassiek adenocarcinoom. Uniek is dat niet alleen de aanwezigheid, maar ook de densiteit en homogeniteit van DLL3-expressie bepalend zijn voor de optimale therapievorm (6):

- hoge, homogene expressie →ADC
- lage of heterogene expressie → BiTE of RLT

DLL3 illustreert het belang van biologie-gedreven therapiekeuze.

### FAP

Fibroblast Activation Protein (FAP) is een stromaal target. FAP-PET toont vaak hoog contrast, onafhankelijk van tumorcel fenotype (7). Therapeutische toepassing wordt beperkt door snelle



Figuur 1. Conceptueel raamwerk waarin tumorbiologie en target-expressie richting geven aan de keuze van het therapeutisch platform binnen de theranostiek. Hoge en homogene targetexpressie leent zich vooral voor ADC-therapie, terwijl heterogene of lage expressie beter geschikt is voor radioligandtherapie. Immun-gevoelige fenotypes kunnen profiteren van BiTE-strategieën, terwijl neuro-endocriene ziekte specifieke targets zoals DLL3 vereist.

tracer-wash-out en onduidelijke dosimetrie.

### Therapeutische platforms Radioligandtherapie (RLT)

RLT is relatief robuust bij heterogene expressie en past goed binnen de bestaande infrastructuur van de nucleaire geneeskunde. Beperkingen zijn onder andere beenmerg- en nierdosimetrie. Ontwikkeling verschuift richting nieuwe isotopen, alpha-therapie en multitarget-strategieën (1).

### Antibody-Drug Conjugates (ADCs)

ADCs bieden hoge payload-specificiteit, maar vereisen doorgaans hoge en homogene targetexpressie. Systemische toxiciteit blijft een belangrijke beperkende factor.

### Bispecific T-cell Engagers (BiTEs)

BiTEs zijn zeer krachtig en minder afhankelijk van targetdensiteit, maar CRS (cytokine release syndroom) en logistieke complexiteit beperken toepassing tot gespecialiseerde centra en trials.

### Nederlandse praktijk en strategische context

In Nederland is PSMA-theranostiek breed geïmplementeerd binnen academische en topklinische centra. Het PSMA-forum Nederland en de NVNG vervullen een centrale rol in kennisdeling, indicatiestelling en kwaliteitsbewaking.

De opkomst van nieuwe targets heeft directe consequenties:

- PSMA-PET alleen is onvoldoende voor volledige karakterisering van gevorderde ziekte;

- aanvullende target imaging zal nodig zijn voor optimale patiëntselectie;
- multidisciplinair overleg (NG, oncologie, urologie, radiotherapie, pathologie) wordt complexer maar essentieel.

Deze ontwikkelingen benadrukken de noodzaak van een strategische onderzoeksagenda voor theranostiek (TRT, targeted radionuclide therapy) om nationale afstemming en efficiënte inzet van middelen te bevorderen. Meer over deze TRT-agenda kunt u lezen in het artikel 'Strategische onderzoeksagenda voor Targeted Radionuclide Therapy' dat naar verwachting zal verschijnen in de volgende editie.

### Conclusie

PSMA blijft het fundament van prostaatkankertheranostiek, maar is niet langer voldoende als enig target. De toekomst ligt in multitarget, multimodale en biologisch gestuurde therapie, waarbij de juiste match tussen target, therapeutisch platform en ziektebiologie centraal staat. ♦

### Referenties

1. Sartor O, et al. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl J Med.* 2021;385:1091-103
2. Beltran H, et al. New therapies for castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2014;15:e279-90
3. Dorff TB, et al. Emerging targets beyond PSMA in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;29:1234-42
4. Flavell RR, et al. STEAP1 as a target for prostate cancer theranostics. *J Nucl Med.* 2022;63:128-35
5. Seaman S, et al. B7-H3 as a target in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:307-12
6. Aggarwal R, et al. DLL3 targeting neuroendocrine prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2018;24:5321-31
7. Fendler WP, et al. FAP-targeted imaging, and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:123-34