



Dr. Soleil voorspelt de toekomst van prostaatkankerbehandeling!

Dr. Tom Van den Mooter



Huidige armamentarium



- Castratietherapie
 - LHRHagonist of antagonist
 - Chirurgische castratie
- Androgeen Receptor Pathway Inhibitoren (ARPI)
- Taxanen
- PARPi
- DNA-beschadigende radioligandtherapie (Lu-PSMA en radium-223)

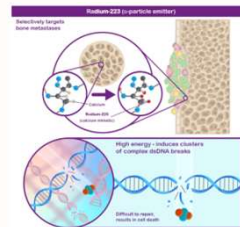
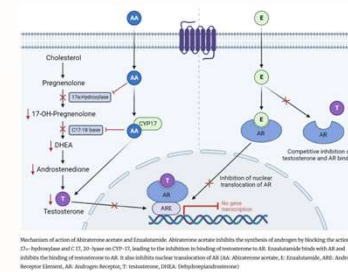
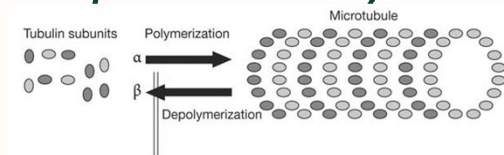
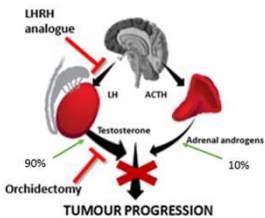
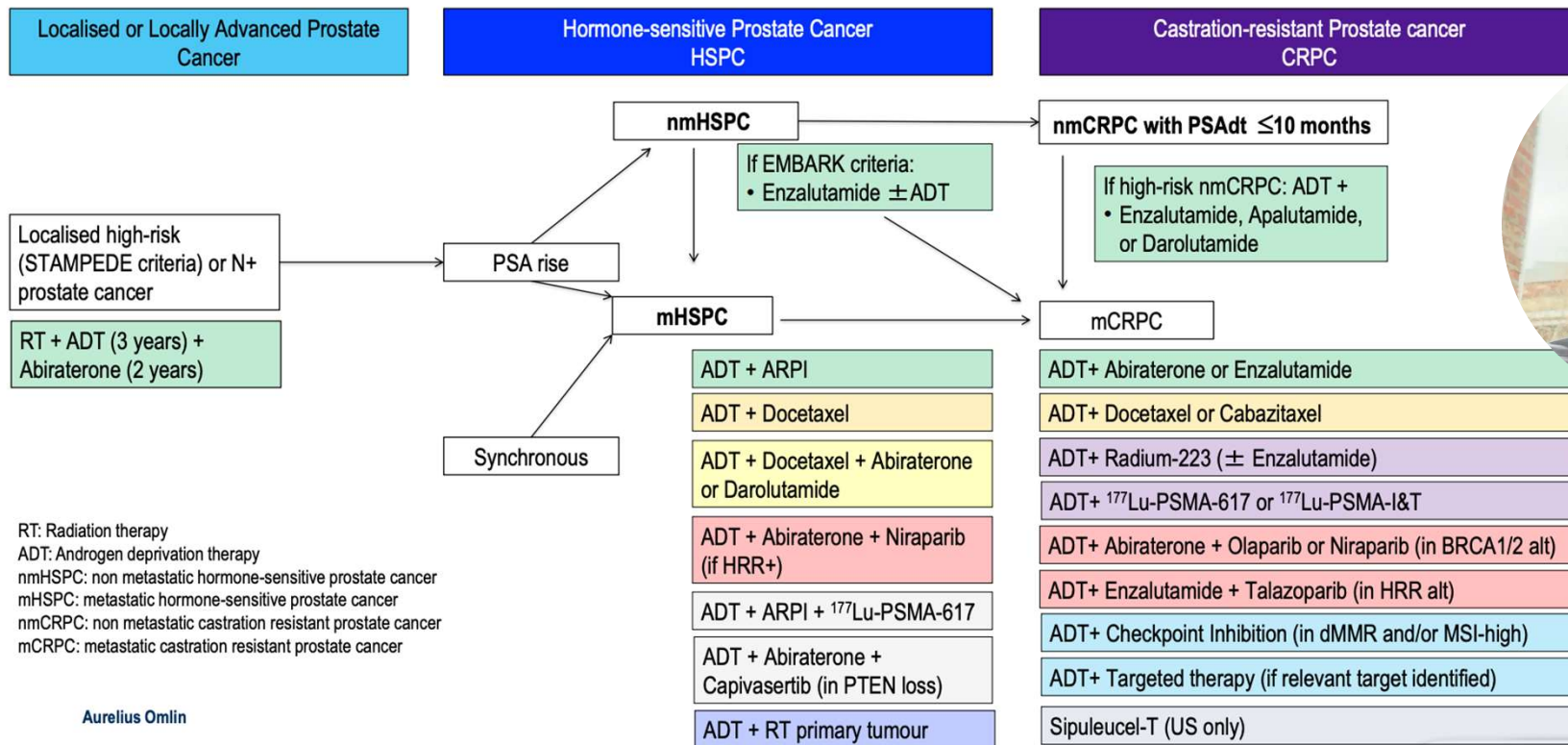


Figure 1. Radium-223 mechanism of action



Treatment Landscape Advanced Prostate Cancer @AOmlin

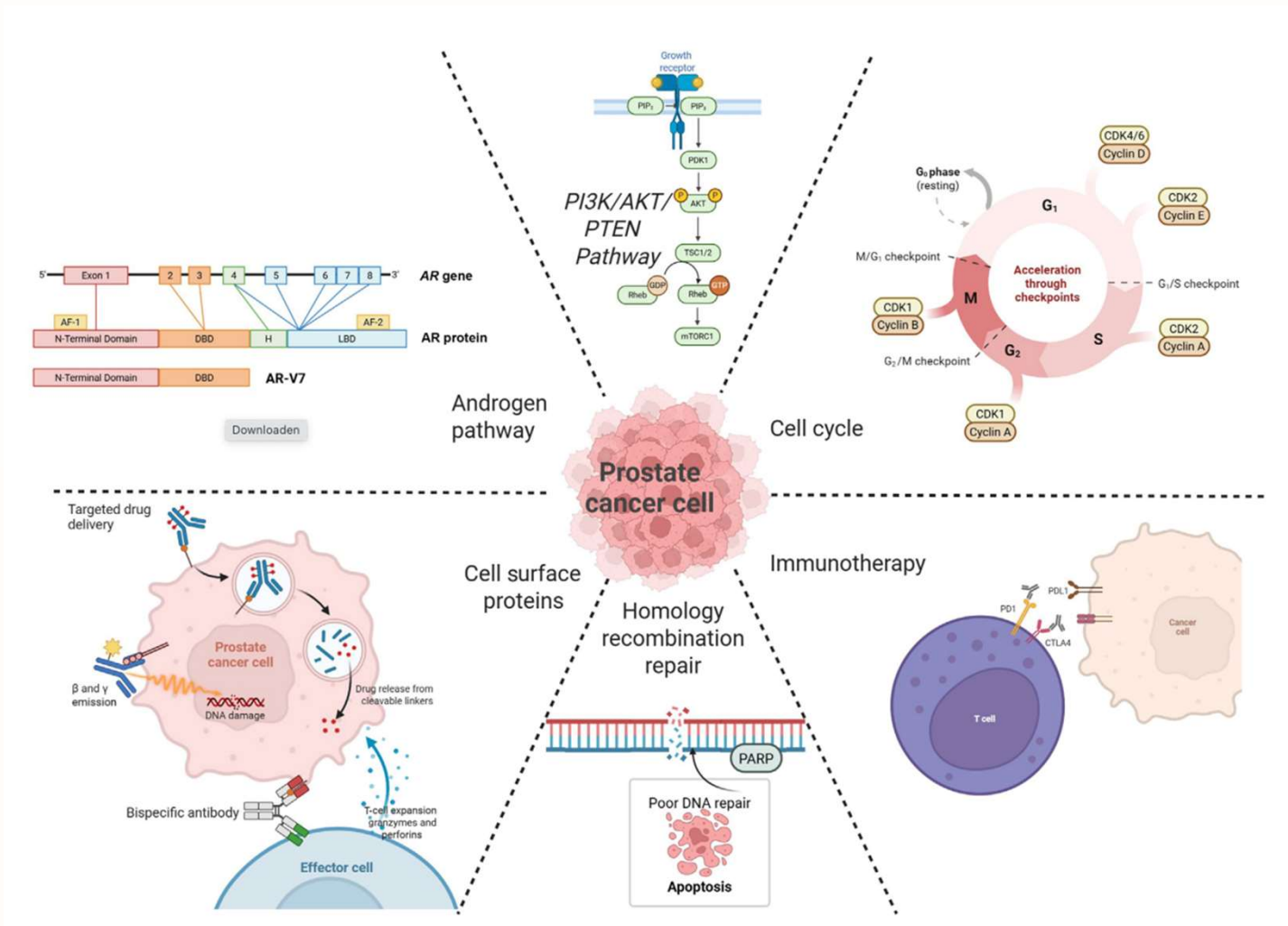


RT: Radiation therapy
 ADT: Androgen deprivation therapy
 nmHSPC: non metastatic hormone-sensitive prostate cancer
 mHSPC: metastatic hormone-sensitive prostate cancer
 nmCRPC: non metastatic castration resistant prostate cancer
 mCRPC: metastatic castration resistant prostate cancer

Aurelius Omlin

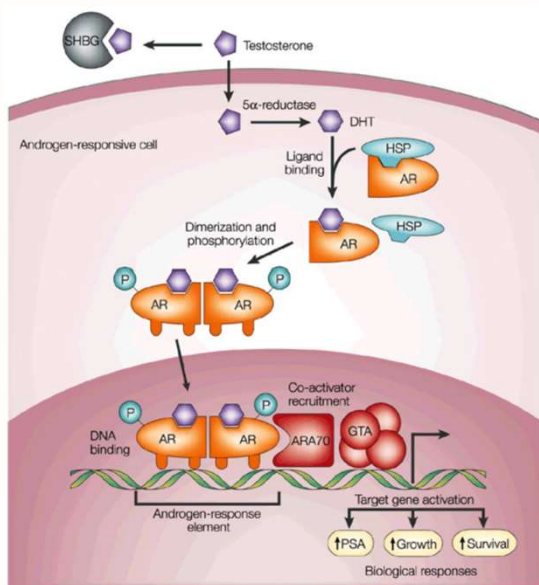
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.





Concepten studies

Biologie-gebreven behandeling

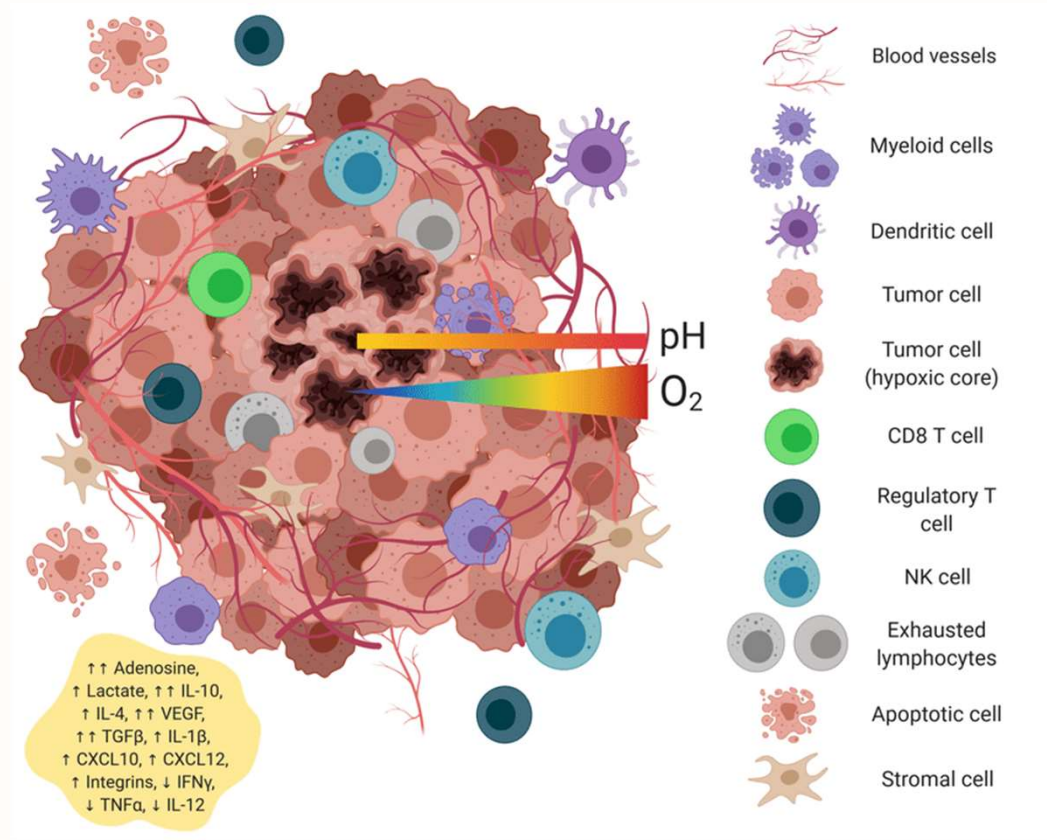


Cell oppervlakte proteïne gedreven therapie



Concepten studies

Tumor microenvironment

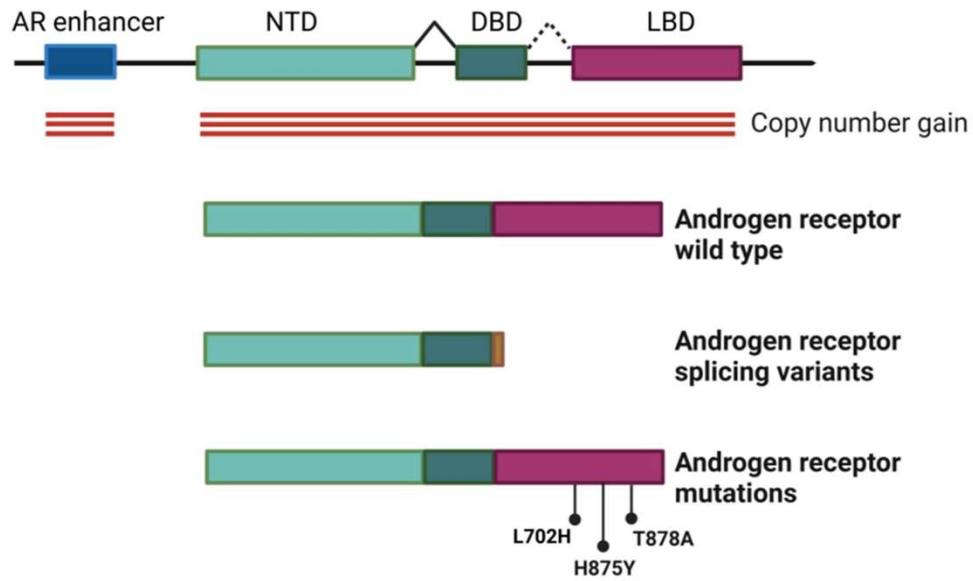


Biologie-gedreven behandeling





Biologie-gedreven behandeling



1. AR-dependent mechanismen = verhoogde AR-signalling

- Verhoogde biosynthese
- AR-amplificatie
- AR-splicing
- AR-activerende mutaties

2. AR-independente mechanismen



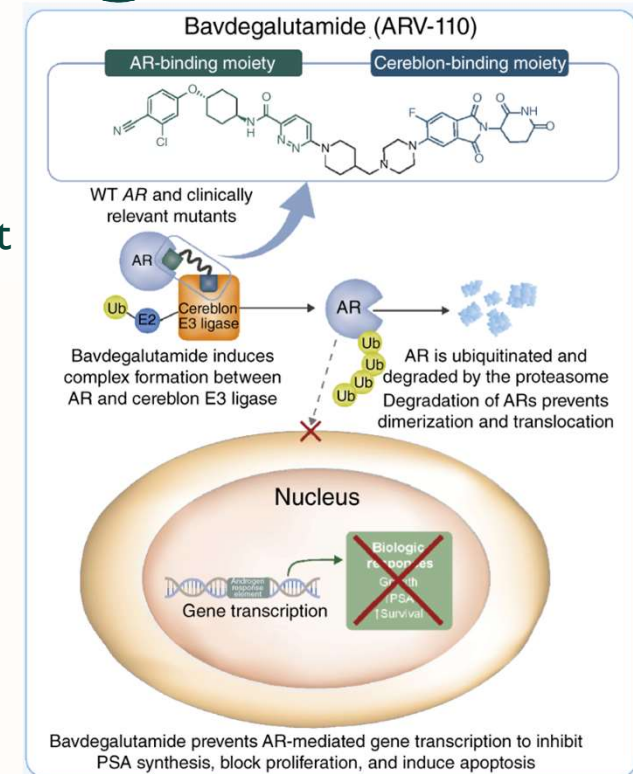
Biologie-gedreven behandeling

- AR-dependent mechanismen
 - AR-splice variants (AR-SVs) > weinig effect
 - niclosamide (putative AR-V7 inhibitor)
 - TAS3681 (targeting AR and AR-SV generation) > ontwikkeling stopgezet
 - EPI-7386 (putative AR N-terminal inhibitor)
 - Galeterone (AR degrader and CYP17 inhibitor) > ontwikkeling stopgezet
 - ONCT-534 (putative AR N-terminal and LBD inhibitors)



Biologie-gedreven behandeling

- AR-gedreven mechanismen
 - AR-degradation (via E3 ubiquitin ligases)
 - Bavdegalutamide degradeert wild-type en mutant AR in MCRPC
 - (P1) PSA50 46% en PSA30 58%
 - Ineffectieve tegen AR-SVs zonder LBD
 - ARV-766
 - activiteit AR mutations waar bavdegalutamide ineffectief is.
 - (P1) PSA50 43%
 - BMS-986365 (AR degrader en antagonist)
 - (P1) PSA50 32%-50%; rPFS 6,3-8,3m



Gao et al. JCO 2022
 Petrylak et al. Ann Onc 2023
 NCT05067140
 Rathkopf et al. Ann Onc 2025

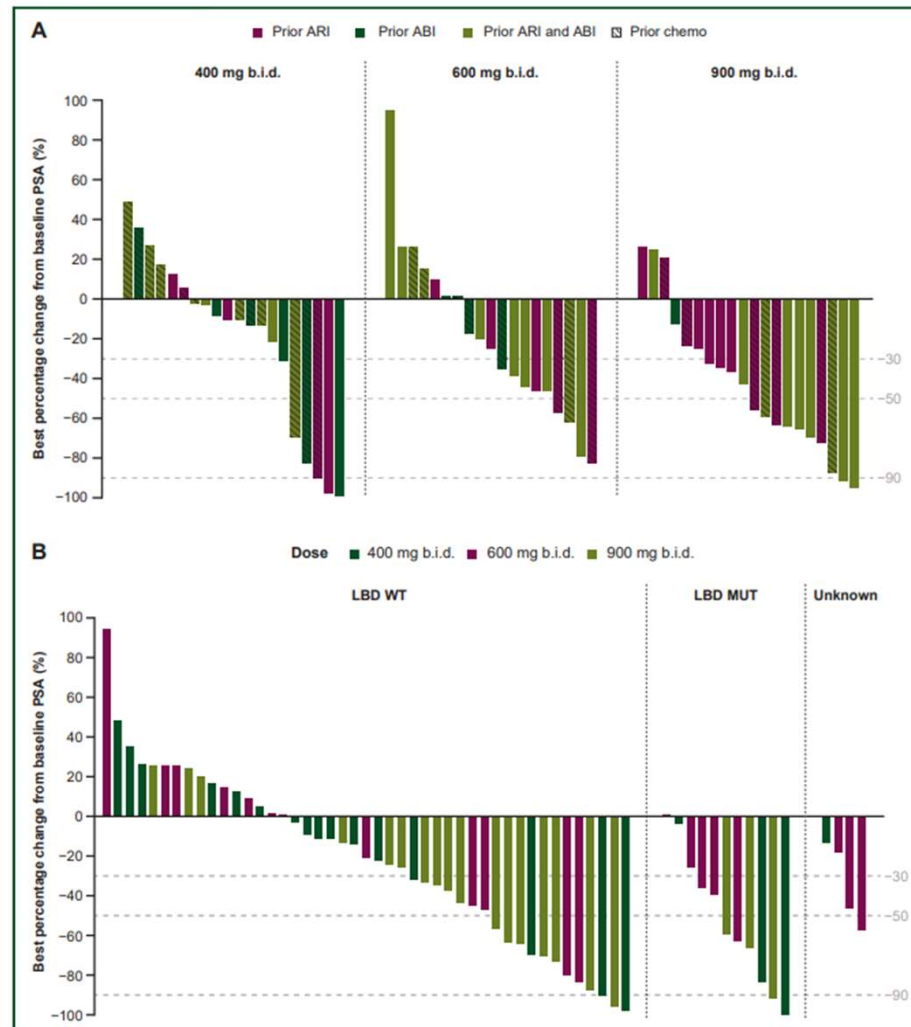
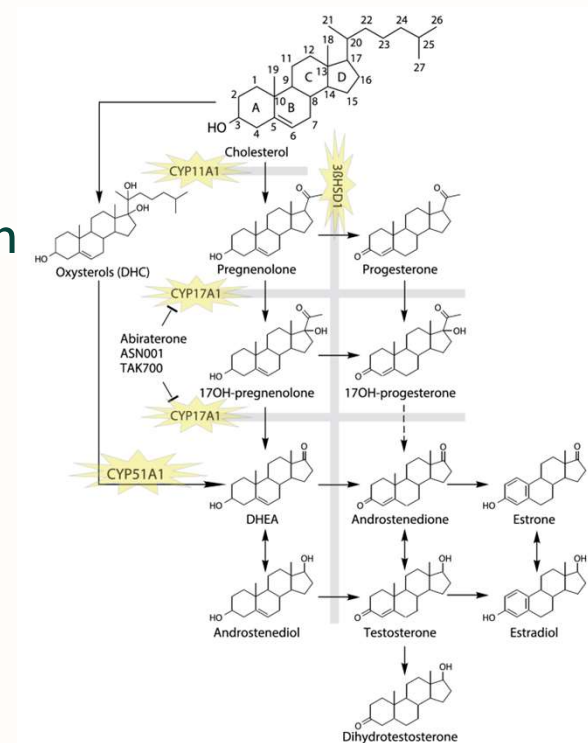


Figure 1. PSA response in individual patients in part B treated at b.i.d. doses. (A) PSA response shown by prior therapy and dose. (B) PSA response shown by AR status and dose. PSA response includes both confirmed and unconfirmed. ABI, abiraterone; AR, androgen receptor; ARI, androgen receptor inhibitor (enzalutamide, apalutamide, darolutamide); b.i.d., twice daily; chemo, chemotherapy; LBD, ligand binding domain; MUT, mutant; PSA, prostate-specific antigen; WT, wild-type.



Biologie-gedreven behandeling

- AR-gedreven mechanismen
 - Blokkeren van continue AR-activiteit via CYP11-inhibitie (Opeveostat) > verminderden androgeenproductie
 - CYPIDES-studie (PI/2) MCRPC.
 - PSA50 53.0% in AR-LBD mutation-positive en 14.7% in mutation-negative patients
 - ORR 18.6% in AR-LBD mutated cases.
 - CAVE: bijnierschorsinsufficiëntie (preventieve inname CS). Grade 3 AEs in 67%.
 - Fase 3 lopende: opevesostat vs ARPI switch in post-ARPI post-taxaan MCRPC (NCT06136624).



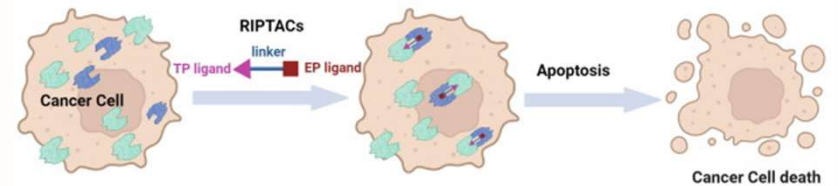
ZIEKENHUIS
aan
de STROOM

Biologie gedreven behandeling

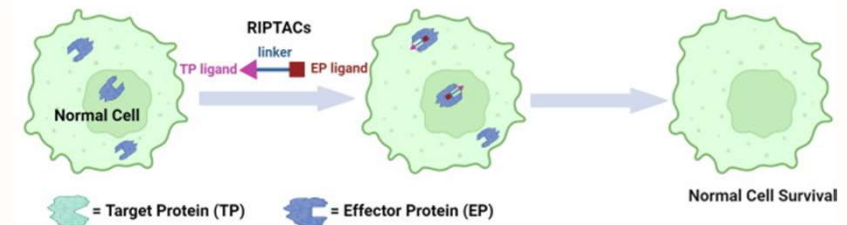


- AR-gedreven mechanismen
 - RIPTACs (complexvorming tussen AR en een essentieel cellulair proteïne) > functieuitval
 - Preklinische studies op heden
 - PI lopende (NCT06800313)

Cancer Cells Selectively Expressing the Target Protein (TP)



Normal Cells not Expressing the Target Protein (TP)

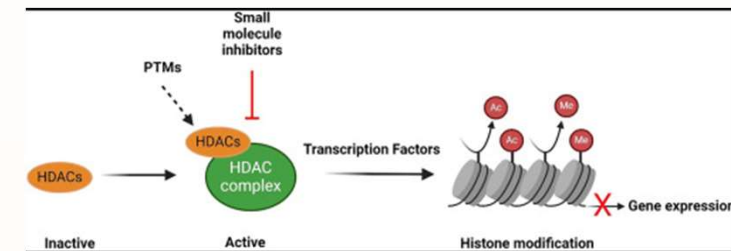


RIPTAC: Regulated Induced, Proximity Targeting chimeras



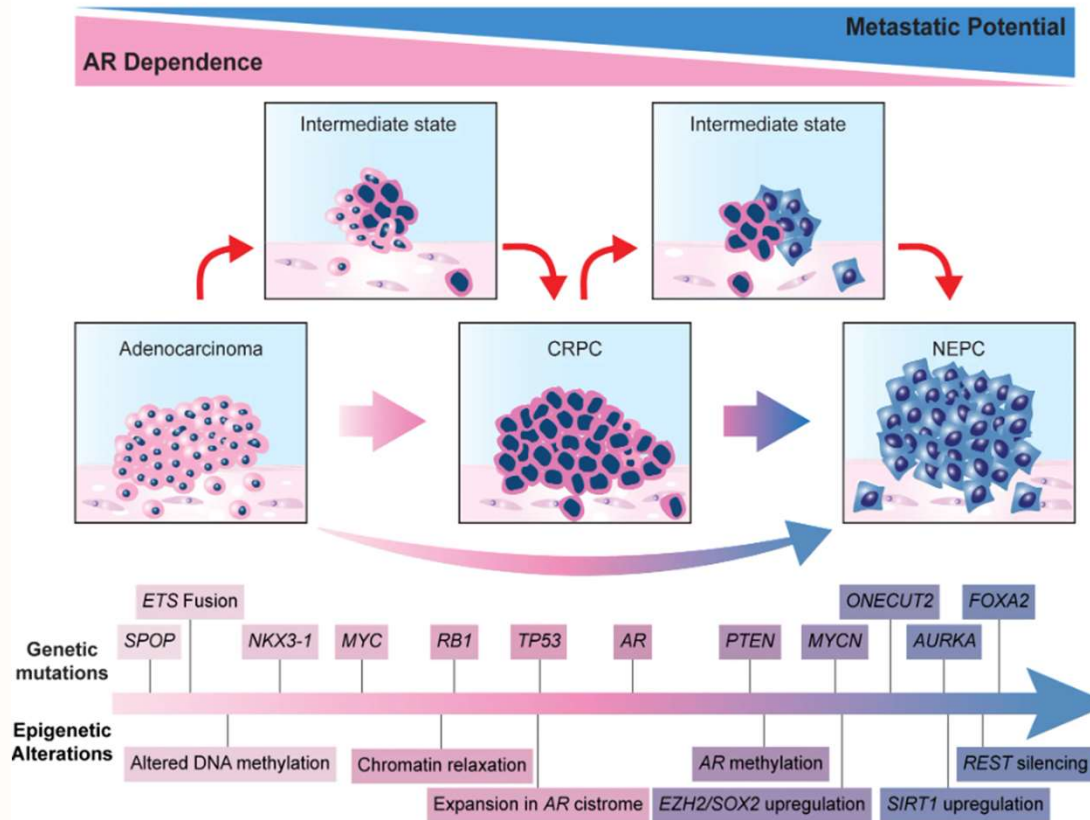
Biologie-gedreven behandeling

- AR-gedreven mechanismen
- Transcriptionele coactivatoren en chromatine regulators (BET BRD2/3/4, P300 histon acetyltransferase, histone deacetylase (HDAC)) → disruptie transcriptie
 - Genomische en epigenetische afwijkingen
 - HDAC inhibitoren: preklinische effecten en synergie met ARPI (mCRPC)
 - BET en P300 inhibitie: kunnen AR en AR-SV blokkeren CAVE: beperkte antitumorale activiteit, hematologische toxiciteit, nauw therapeutisch venster.
 - P300 blokkade → reverse ARPI resistance. Selective P300 degraders worden geëvalueerd.

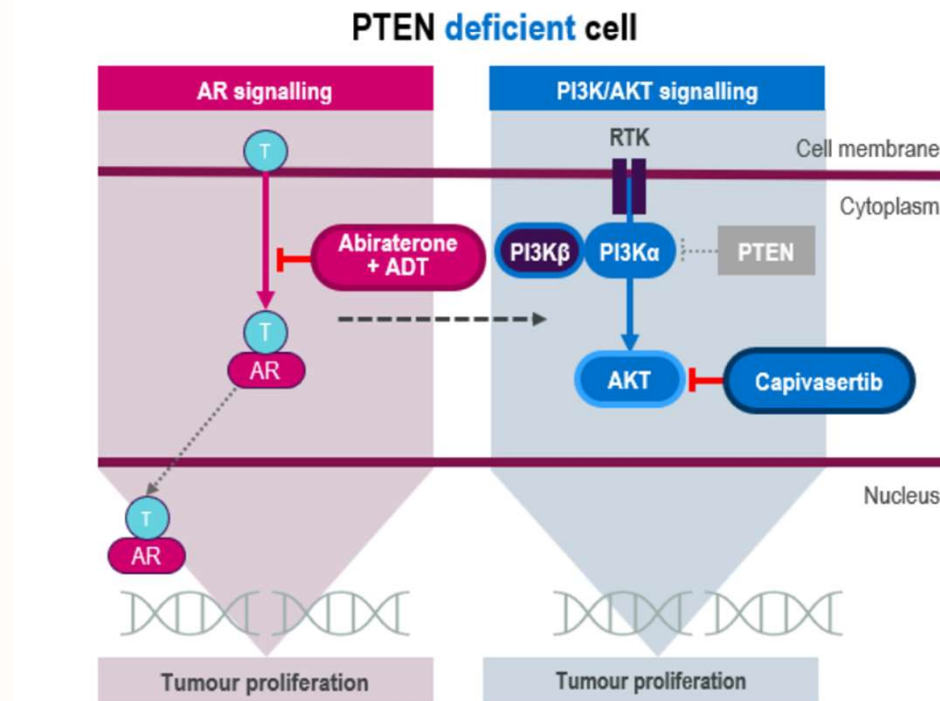


Biologie-gedreven behandeling

Hallmarks of Prostate Cancer Phenotypic Plasticity



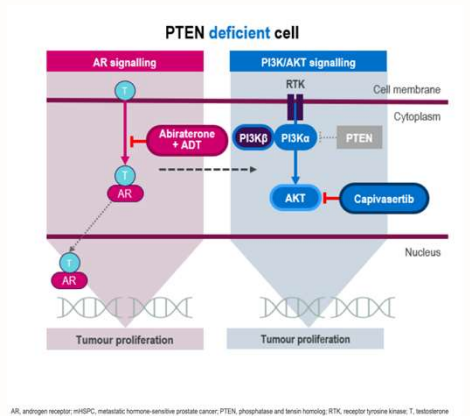
Biologie-gedreven behandeling



AR, androgen receptor; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; PTEN, phosphatase and tensin homolog; RTK, receptor tyrosine kinase; T, testosterone



Biologie-gedreven behandeling



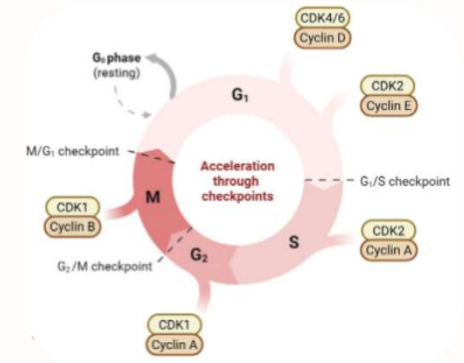
- PI3K/AKT/PTEN pathway
 - Frequent geactiveerd door PTEN loss → correleert met slechte prognose.
 - Interactie tussen de PI3K/AKT/mTOR en AR pathways (AR inhibition → toename AKT signalling)

	Opzet	Resultaten
IPATential 150 (P3) MCRPC	AA+P +/- ipatasertib	rPFS + 2m, geen OS winst
CAPitello-280 (P3) MCRPC	Docetaxel +/- capivasertib	Vroegtijdig stop (effect weinig waarschijnlijk)
CAPitello-281 (P3) MHSPC	AA+P + ADT +/- capivasertib	rPFS + 7,5m (mPTEN), OS volgt



Sweeney et al, Lancet 2021
Fizazi et al, Ann Onc 2026

Biologie-gedreven behandeling



- CDK4/6 inhibition
 - Androgenen → upregulating cyclin D → complexvorming met CDK4/6 → fosforyleert Rb → releasing E2F → cel cyclus progressie
 - CDK4/6 → verhoogt AR transcriptional activity.

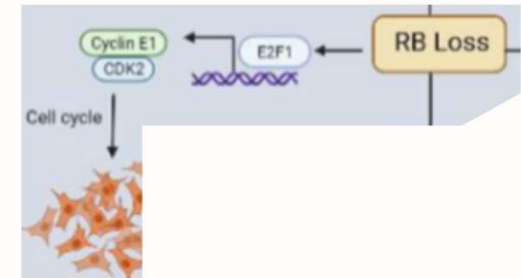


	Opzet	Resultaten
NCT02059213 (P2) MHSPC	ADT +/- palbociclib	Geen effect PSA-respons of PFS
NCT02494921 (P1) MCRPC	Docetaxel + P + ribociclib	rPFS 8,1m
CYCLONE-trial (P2/3) MHSPC	AA+P + ADT +/- abemaciclib	rPFS geen verschil (RB1 ongeselecteerd)



Biologie-gedreven behandeling

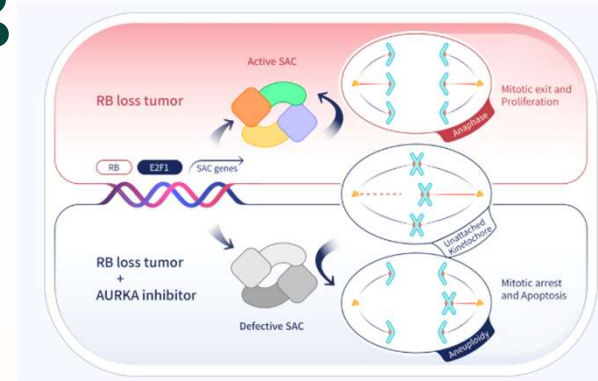
- tp53 verlies
 - Codeert voor p53 > essentiële tumorsuppressor
 - bialleel verlies 40-50% in M+ prostaatkanker
- Rb1 verlies → AR onafhankelijkheid en lineaire plasticiteit (teNEPC)
 - Rb1 → regulatie G1 naar S-fase in celcyclus
 - bialleel verlies 12% 40-50% in M+ prostaatkanker
 - Verlies Rb1 → endocriene resistentie en resistentie CDK4/6 (via E2F/EZH2/NSD2-as)
- Ontwikkeling nieuwe producten met nieuwe doelen:
 - Aurora-A kinase
 - EZH2
 - NSD2



Biologie-gedreven behandeling



- Aurora kinase inhibitoren
 - Alisertib (AURKA-inhibitor)
 - mNEPC (P2) (negatieve studie)
 - rPFS 6m 13,4%; mOS 9,5m
 - geen biomerkerselectie voor RB1 loss of AURKA ampli
- CDC7 (= essentieel voor DNA-replicatie en herstel bij replicatiestress NEPC)
 - Simurosertib (CDC7i) > wordt onderzocht
- EZH2 (verhoogde E2F signalling drijft EZH2 > chromatine modifications)
 - Mevrometostast (= selectieve EZH2i)
 - (PI) MCRPC in combinatie met enzalutamide na AA-P en ADT
 - mrPFS + 8m met redelijke tolerantie



Biologie gedreven behandeling



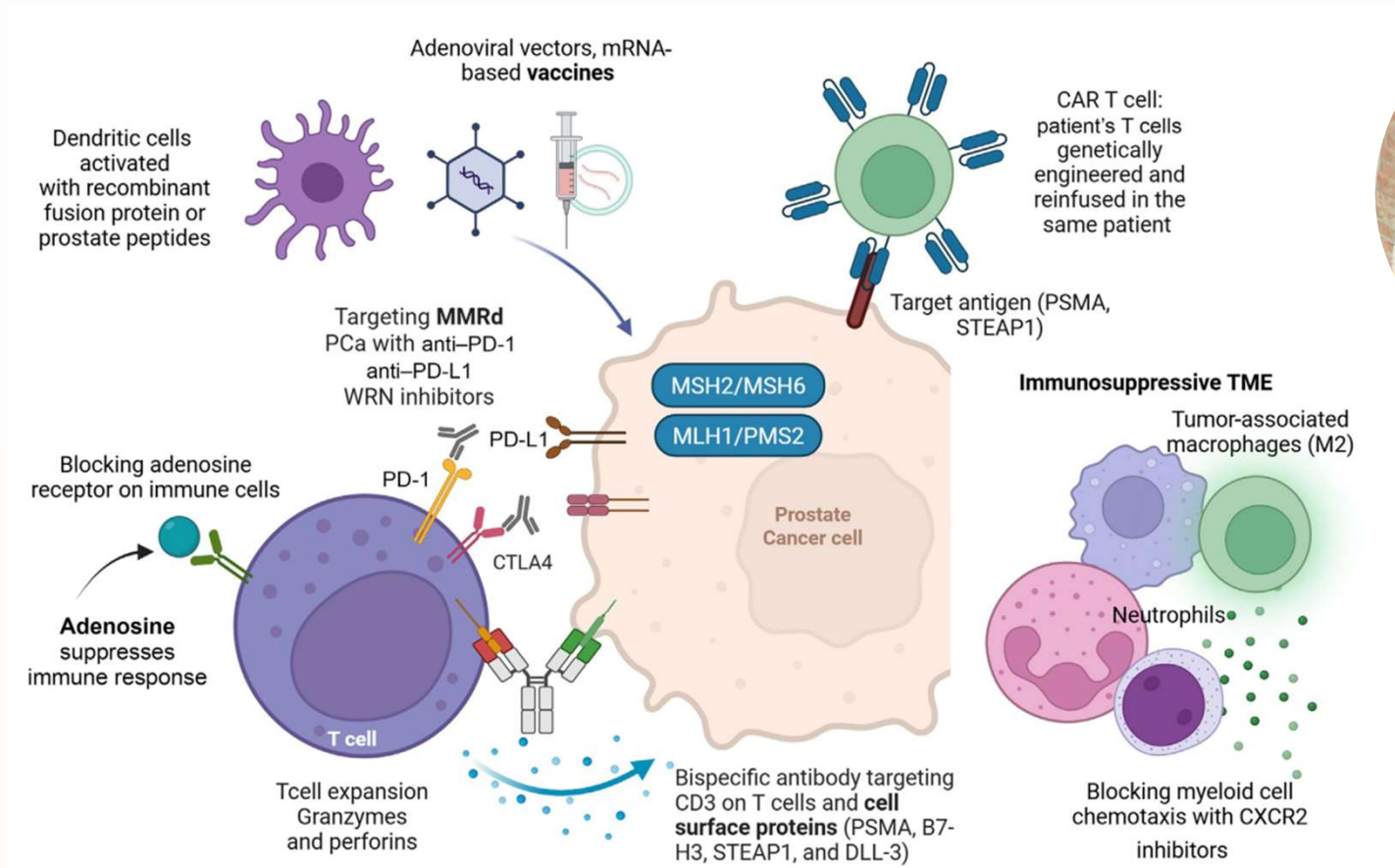
- Glucocorticoiden
 - Remmen bijnierproductie testosteron
 - Initieren AR-mutaties (waaronder) L702H → ARPI resistance.
 - Glucocorticoid receptor (GR) en AR (beide nucleaire hormoonreceptoren)
 - GR signalling compenseert voor AR-inhibition → impact ARPI sensitivity
 - AFFIRM-trial (enzalutamide)
 - Corticosteroïden gebruik → verminderde overleving en rPFS
 - Lage GR/AR-ratio → betere PSA progression-free survival (PFS; 46% vs 22.4%), rPFS (28.9% vs 10%), and OS (75.2% vs 48%) vs hoge ratio.
 - Relacorilant (GR-antagonist) + enzalutamide (mCRPC) na enzalutamide: weinig effectiviteit
 - ORIC-101 en mifepristone (PI) + enzalutamide: vroegtijdig gestopt (tolerantie en efficiëntieproblematiek)
 - Quid patiëntselectie? Tumoren hoge GR-expressie zonder AR-SV

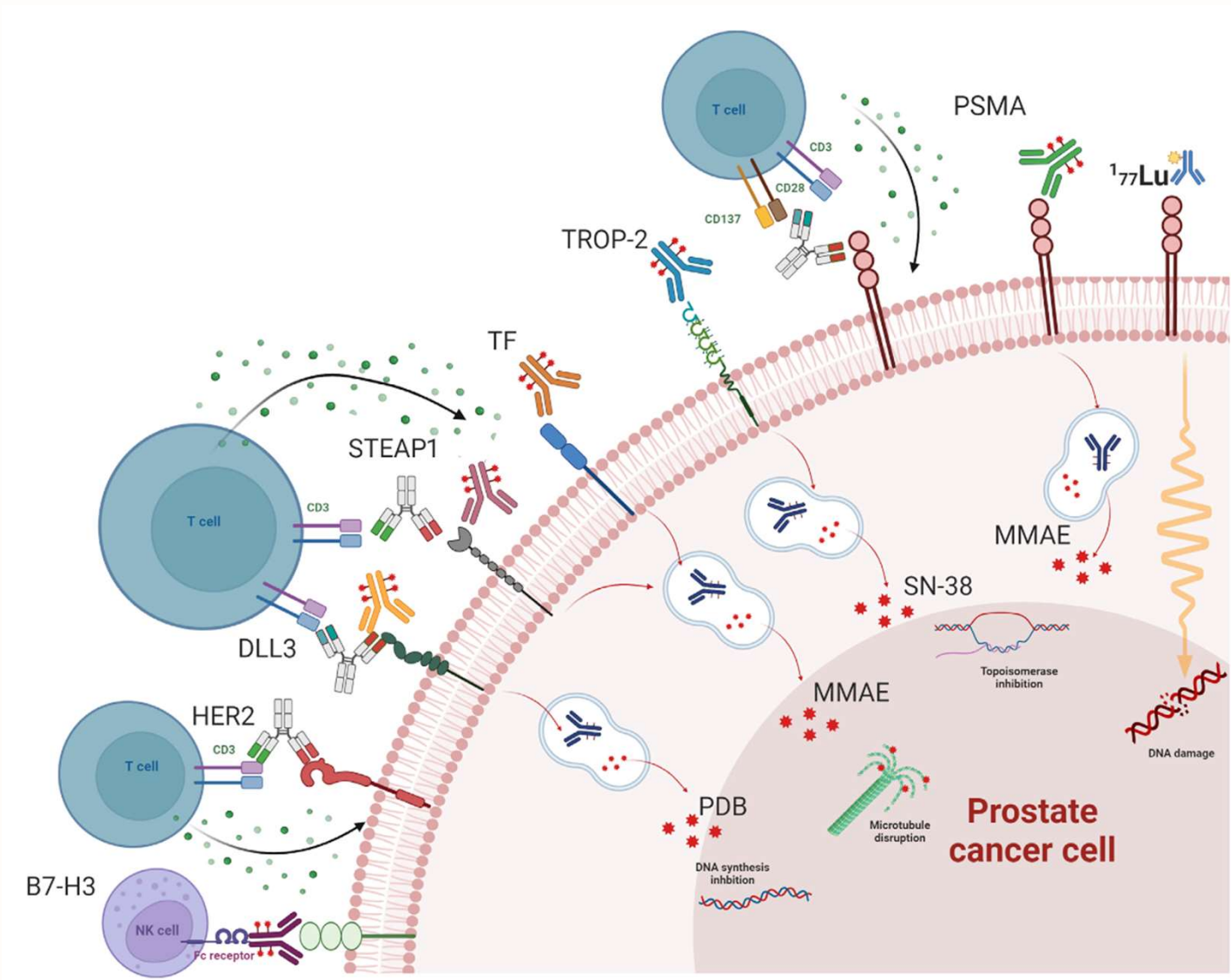


Zhao et al, Clin Cancer Res 2022

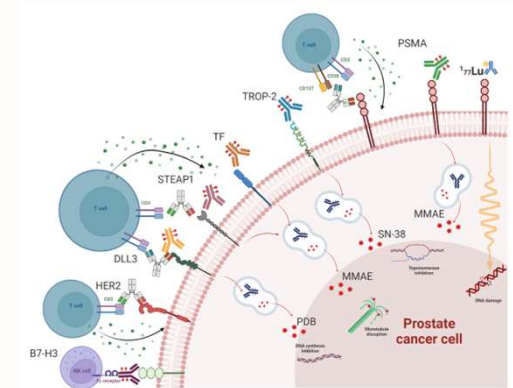
Celoppervlakte eiwitten







Celoppervlakte eiwitten



- PSMA-gerichte radioliganden
 - Beta-emitter ^{177}Lu -PSMA-617 = goedgekeurde behandeling
 - Hematologische toxiciteit
 - Alpha-emitter ^{225}Ac -PSMA-617
 - mogelijk toch nog effect ondanks resistentie beta-emitter
 - minder nefrologische en hematologische toxiciteit

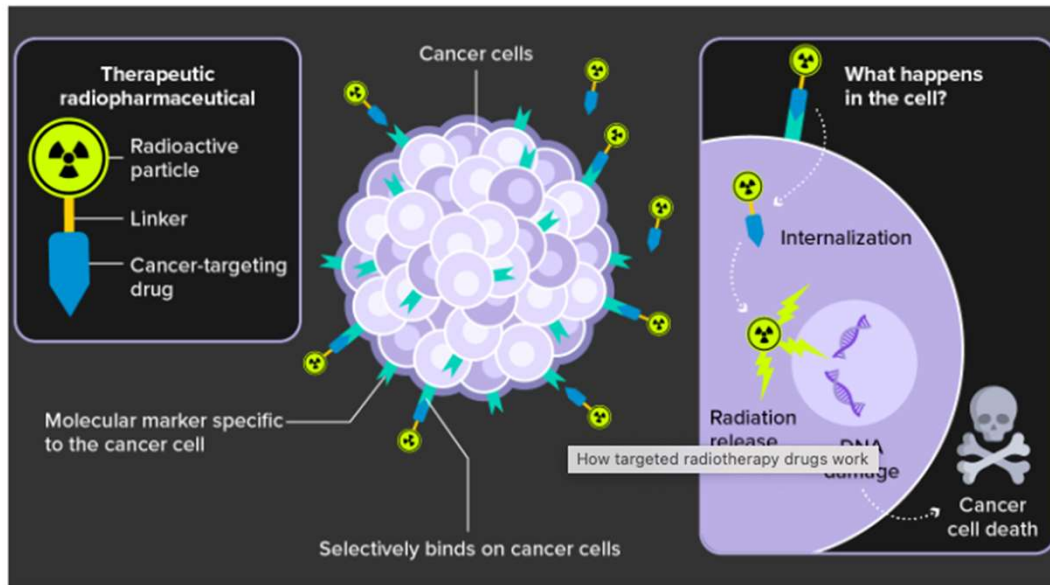


Sathekge et al. Lancet Oncology 2024
Feuerecker et al European Urology 2021

Celoppervlakte eiwitten



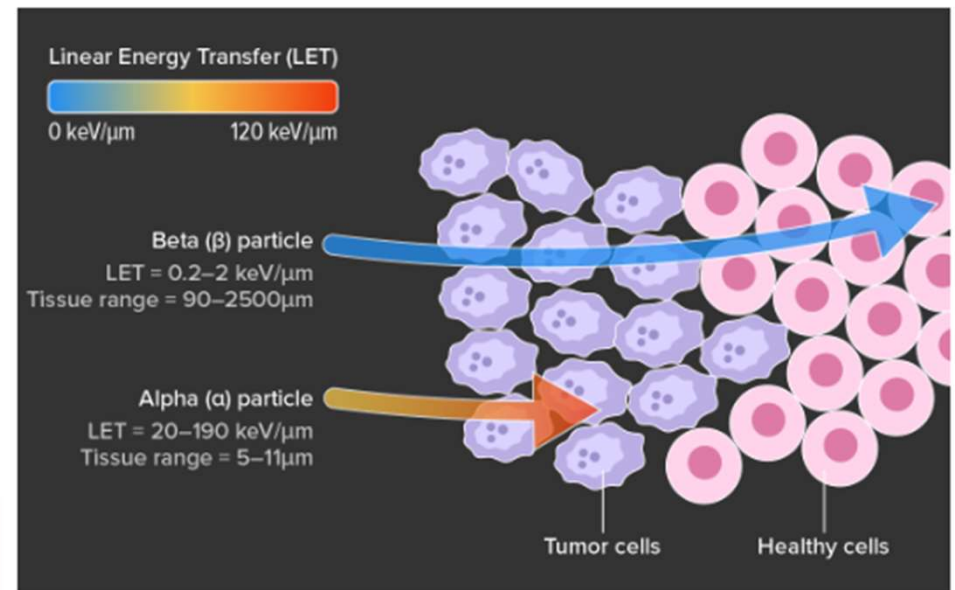
How targeted radiotherapy drugs work



SOURCE: ADAPTED FROM BIOPOLE.CH

KNOWABLE MAGAZINE

Alpha vs Beta: Short burst or long blaze

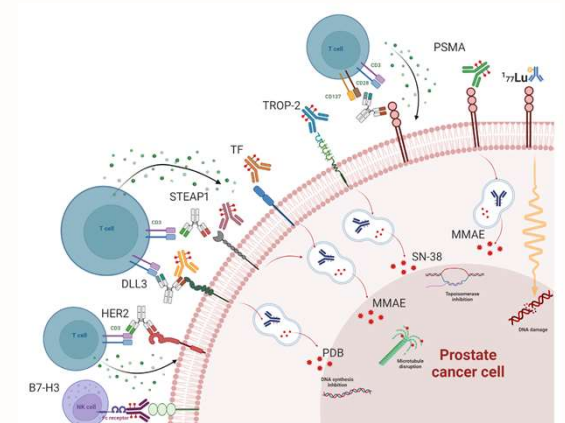


SOURCE: ADAPTED FROM C. MÜLLER ET AL / CHIMIA INTERNATIONAL JOURNAL FOR CHEMISTRY 2020

KNOWABLE MAGAZINE



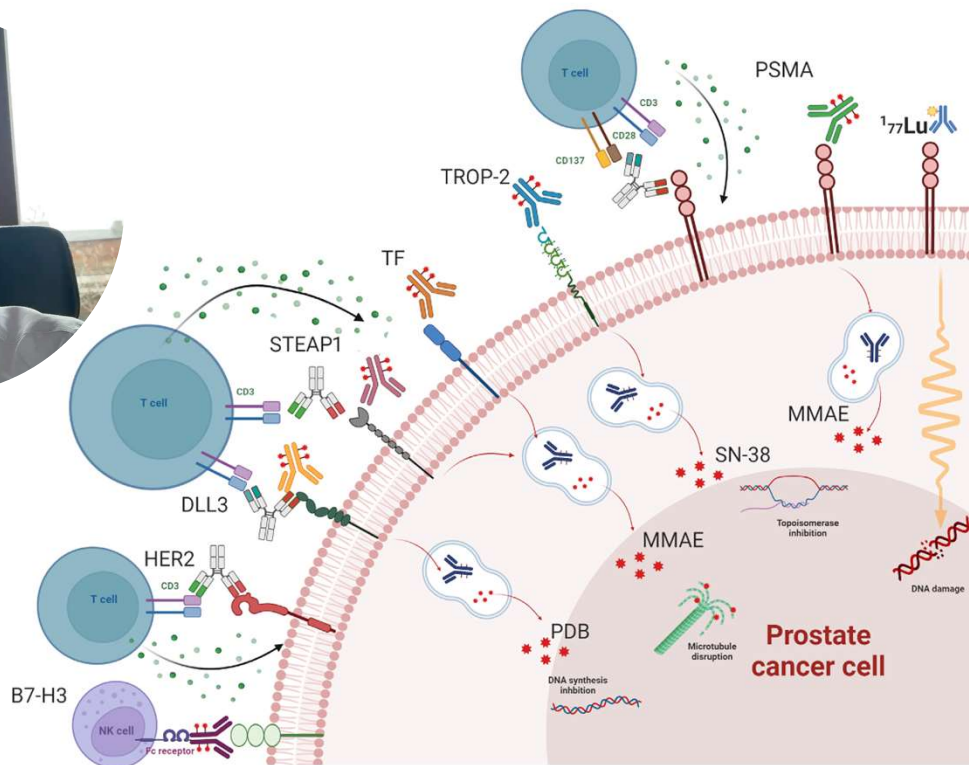
Celoppervlakte eiwitten



- Antibody drug conjugaat (ADC)
 - Monoclonaal antilichaam + cytotoxische payload
 - Voordeel: on-target-effect vaak groot, off target laag
- Onderzoek ADC gericht op PSMA, Trop-2, STEAPI, TF, DLL-3, Her2/3, B7-H3 en Nectin-4



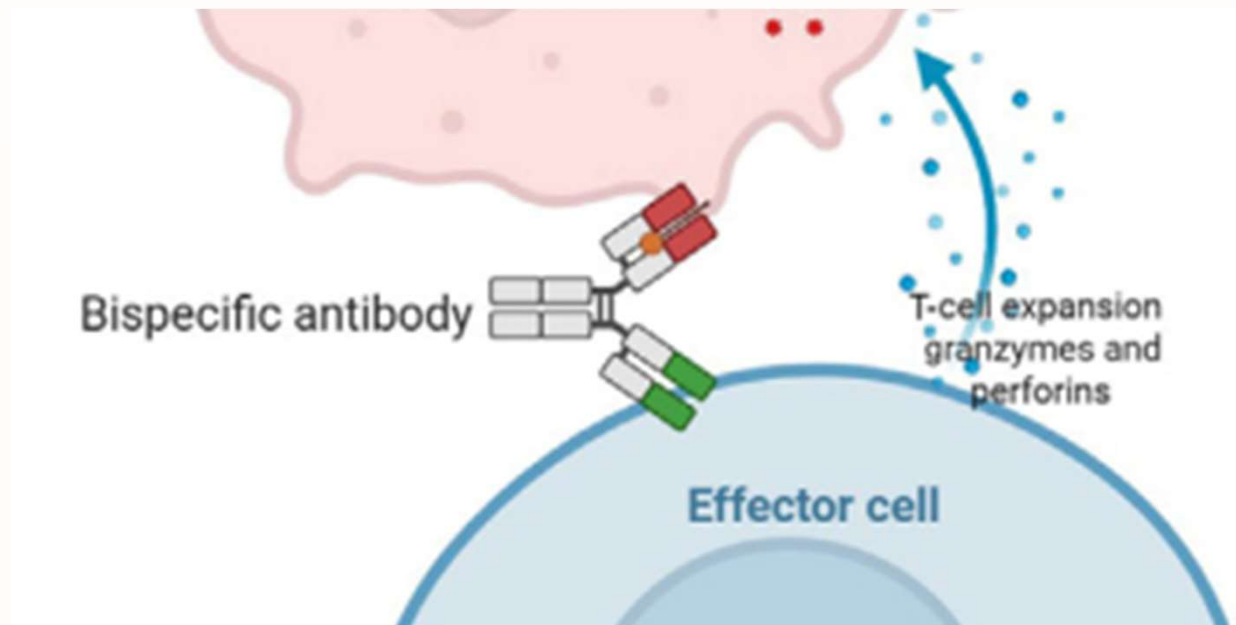
Celoppervlakte eiwitten



Doelwit ADC	Resultaten
Nectin-4 (enfortumab vedotin)	NCT04754191 (PI): RR* 64%
PSMA	+MMAE: 14% PSA50; +DMI: 8% PSA50
Trop-2 (sacituzumab govitecan)	1 CR in PI
STEAPI	Weinig effect (PSA50 18%, PR 6%), tox
Her2/3 (Her3-expr = ↓ prognose)	Weinig data op heden, PI lopende NCT05057013
B7-H3 (MK-2400 en vobra-duo)	Vobra-duo: ORR 17,8%, PSA50 36-43% MK-2400: P3 lopende, resultaten PI?

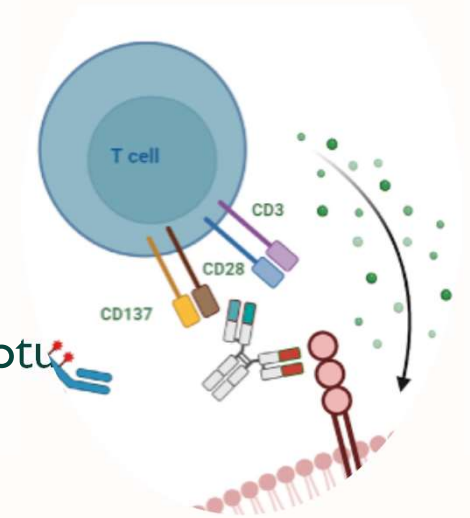
- Protocol gedefinieerd RR Swami et al, J Clin Oncol, 2024
- Danila et al, J Clin Oncol, 2019
- De Bono et al, Ann Onc 2024

Celoppervlakte eiwitten



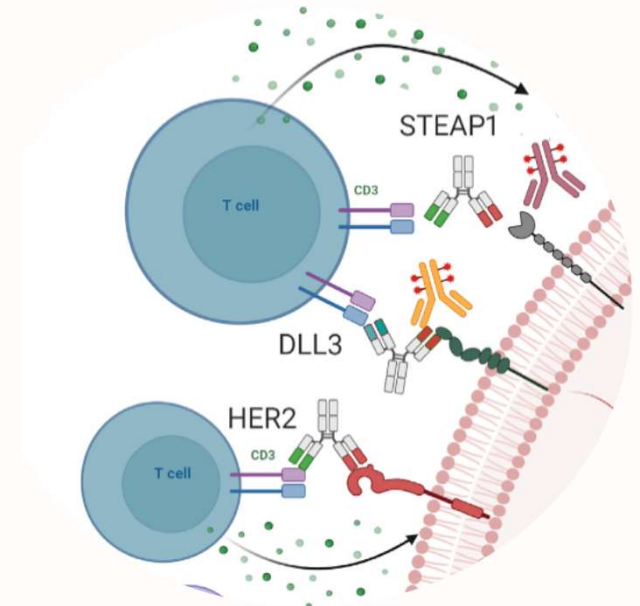
Celoppervlakte eiwitten

- PSMA-BiTe:
 - PSMA-CD3 T-cell engagers (acapatamab, JNJ-08137, and pasotumumab)
 - PSA50 responses van 5%-30% (PI)
 - Lopende studies (MCRPC: NCT04104607; BCR: NCT05646550)
 - PSMA-CD28 met cemiplimab (anti PDI)(NCT 03972657)
 - PSA-respons in hogere dosis, ook hogere toxiciteit!
 - PSMA-CD137-albumin (CB307)
 - +/- pembrolizumab
 - ORR 11% mono, 7% combo; DCR 50% mono; 43% combo



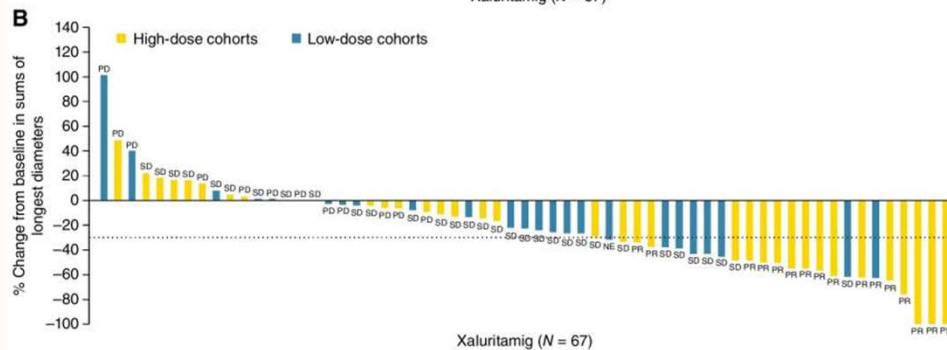
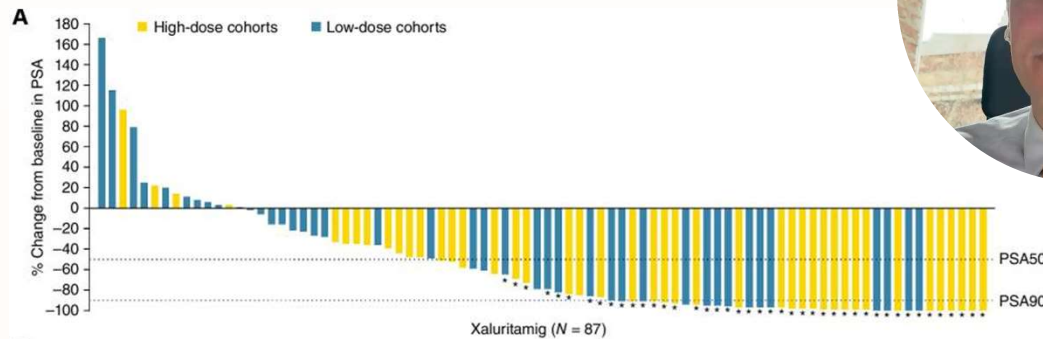
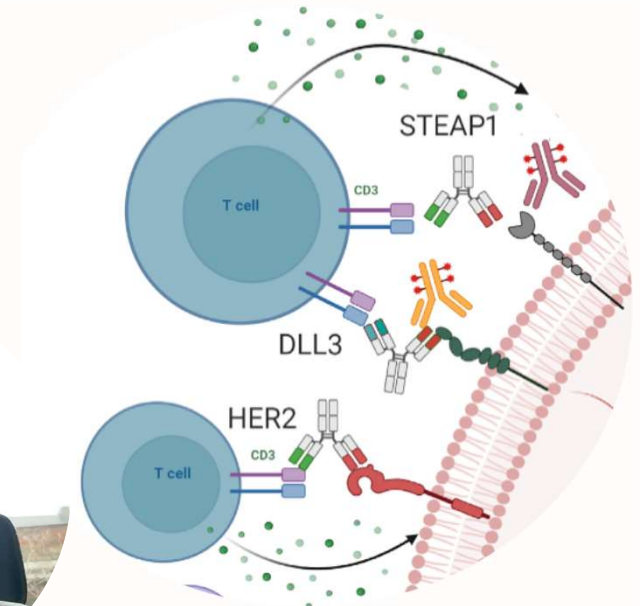
Celoppervlakte eiwitten

- DDL3 (expressie 77% in NEPC):
 - Tarlatamab
 - Wisselend effect:
 - ORR 10,5%, mPFS 1,9m



Celoppervlakte eiwitten

- STEAPI-BiTe (CD3)(PI)



- Zeer belovende resultaten:
 - PSA50 49%, ORR 24%, hoger bij hogere dosis

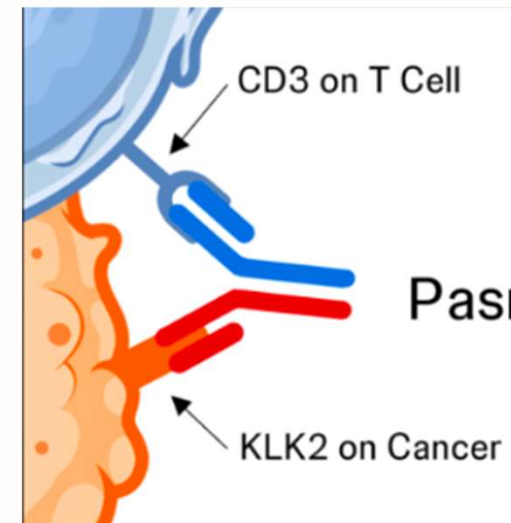


Kelly et al Cancer Discov. 2024



Celoppervlakte eiwitten

- KLK2-CD3 BiTe (NCT 04898634)



Safety
Participants with ≥ 1 TRAE, n (%)
Serious TRAEs, n (%)
Grade ≥ 3 TRAEs, n (%)
TRAEs leading to treatment discontinuation, n (%)

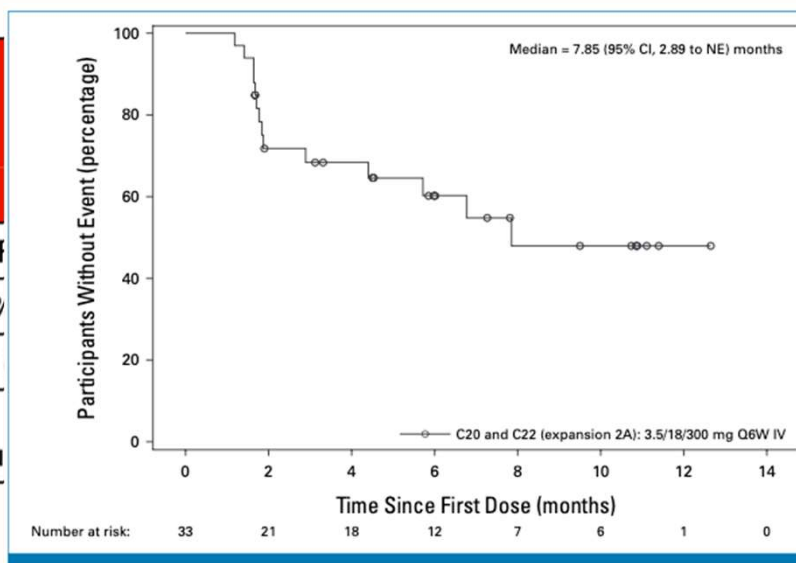


FIG 1. Kaplan-Meier plot of radiographic progression-free survival in the RP2D efficacy population (n = 33). RP2D efficacy population consists of participants in the all-treated population who received IV 3.5 mg on day 1, 18 mg on day 8, 300 mg on day 15, and then 300 mg once every 6 weeks (C20 and C22). C, cohort; IV, intravenous; NE, not estimable; Q6W, once every 6 weeks; RP2D, recommended phase II dose.

RP2D and Schedule

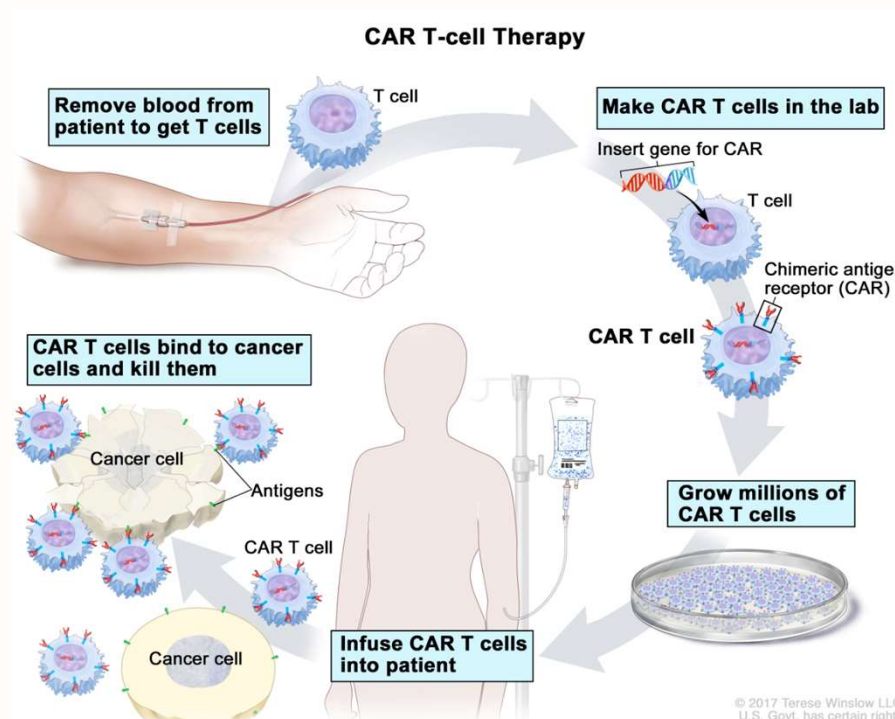
IV

SU1: 3.5 mg Day 1
 SU2: 18 mg Day 8
 TD: 300 mg Day 15,
 then 300 mg Q6W

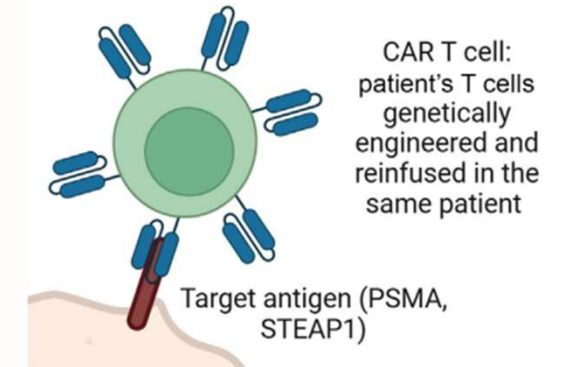
All Outpatient



Celoppervlakte eiwitten



Celoppervlakte eiwitten



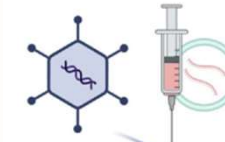
- CAR T-cell therapie
 - PSMA-CAR T-cell therapie (NCT04227275 and NCT03089203)
 - Combinatie PSMA-CAR T en dual tagering TGF-beta en PSMA-therapie
 - STEAP2
 - NCT06267729
 - Next generation CAR T-cell om zoveel als mogelijk obstakels te overkomen



Celoppervlakte eiwitten

- Vaccinatietherapie
 - Technieken
 - Adenoviral vectors
 - Plasmid DNA with checkpoint inhibitors (NCT02616185)
 - Tetanus-epitope targeting platforms (NCT04701021)
 - mRNA-based vaccines targeting STEAPI, PSA, PSCA, and PSMA or targeting kallikrein-2/3, HOXB13, and NK3 (NCT04382898)
 - Resultaten zeer beperkt (aangetoonde immunogeniciteit maar efficiëntie beperkt)
- Hoe verbeteren?
 - Lipid nanoparticle encapsulatie
 - Verlengde RNA stabiliteit
 - CAR T-cell combinatie

Adenoviral vectors, mRNA-based vaccines



ng MMRd
h anti-PD-1
-PD-L1
nhibitors

MSH2/MS



Celoppervlakte eiwitten



- Dendritische cel gebaseerde immuuntherapie
 - Enigszins positieve effecten van sipuleucel-T
 - Nieuwe technieken
 - Stumulatie dendritische cel gemedieerde immuniteit (PSMA-HLA-A2 en andere epitopen)
 - HOXB13, and NK3 (NCT04382898): immuniteitseffect, geen efficiëntie voorlopig

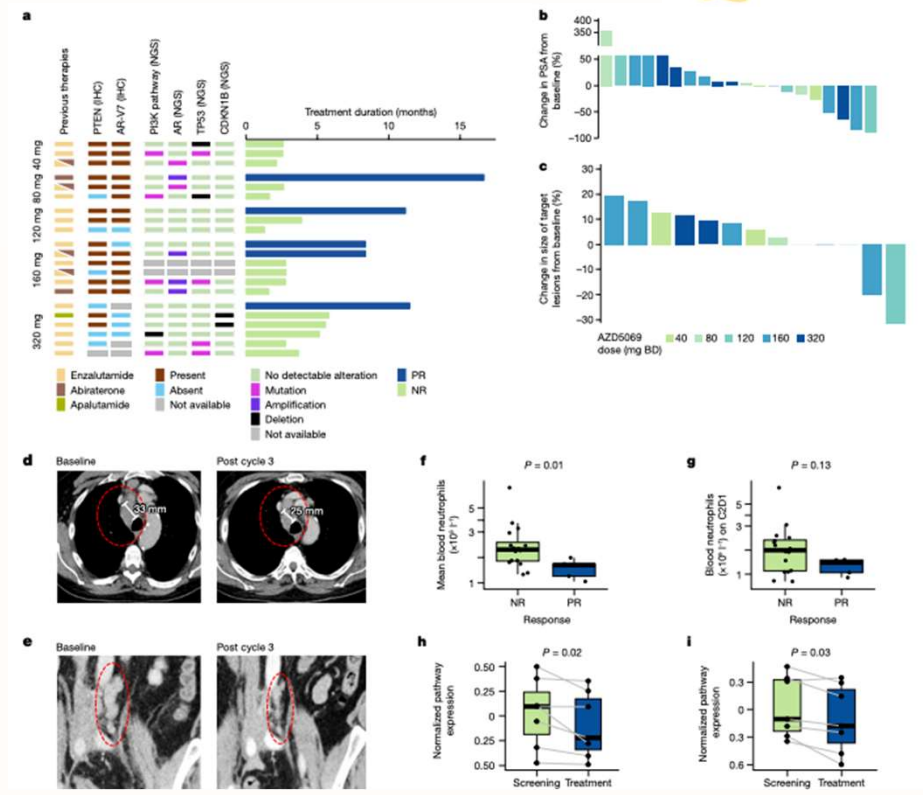
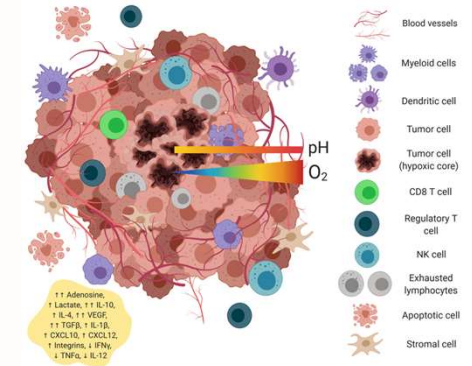


Tumor microenvironment



Tumor micro-omgeving

- CXCR2-inhibitie = blokkeren van myeloid cell chemotaxis → omkeren endocriene resistentie



Guo et al Nature. 2023



Obstakels



Obstakels

- Sequentie of combinatie
- Kosten
- Patiëntenselectie
 - Biomarkers
 - Mutatie-analyse gearchiveerd tumormateriaal moeilijk
 - ctDNA
- Genetische testing
 - Beschikbaarheid
 - Kost



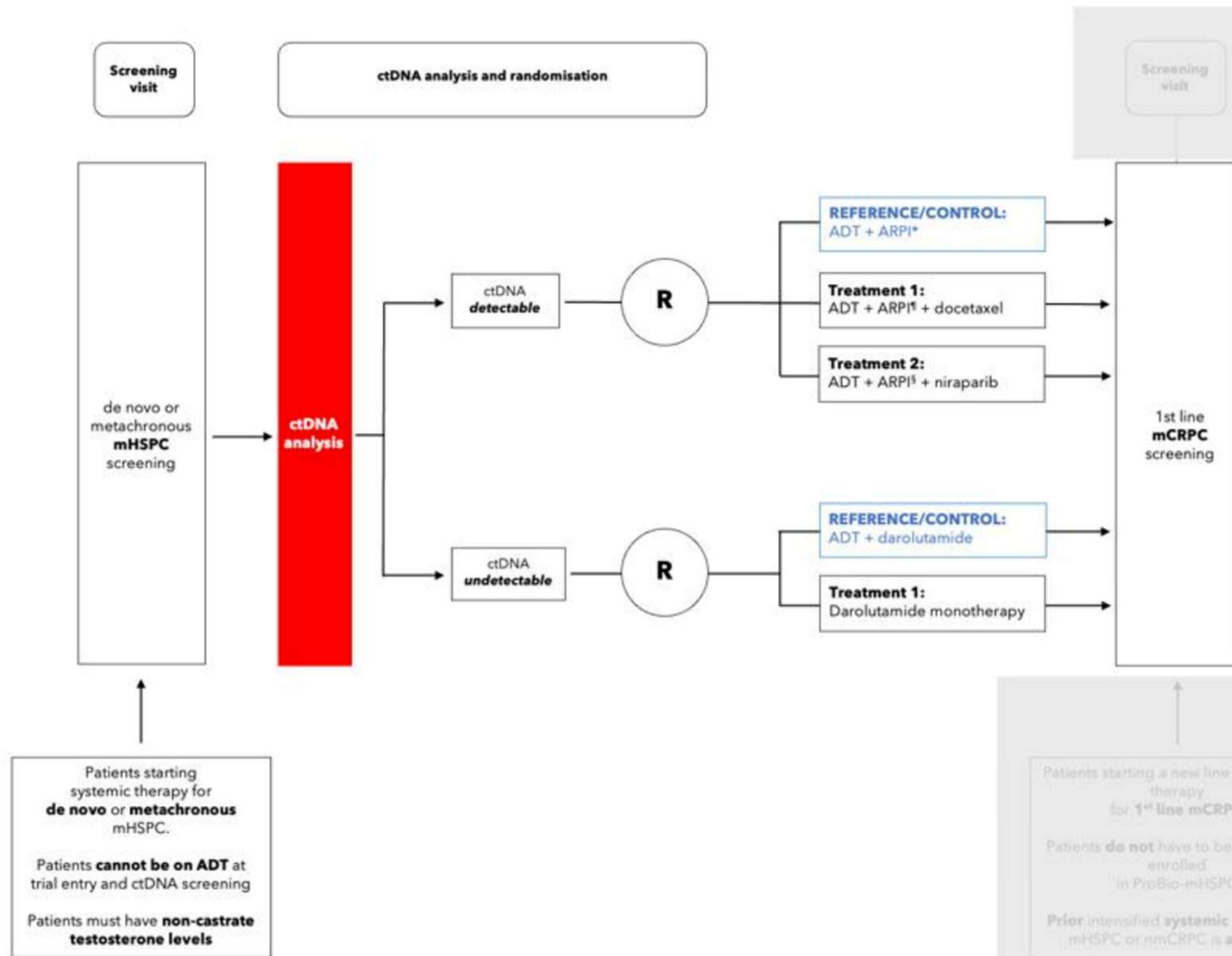
Hoop



Hoop

- Meest belovende therapieën toch eerder in de celmembraan gerichte therapieën.
- Gevaar voor onderzoek van teveel doelwitten waardoor middelen (lees patiënten maar ook financieel) uitgeput geraken
- Biomarkers voor predictie en responseevaluatie blijven nodig
- Circulerende biomarkergerichte benaderingen





Prostate Cancer					
Primary diagnosis	BCR or persistent PSA after radical prostatectomy	mHSPC (metachronic)	mHSPC (de novo)	1L mCRPC	> 2L mCRPC
<p>Thunder</p> <p>High-risk locally advanced prostate cancer (PSA > 20 ng/mL or T-stage 3 or 4 (clinical or imaging) or Gleason score 8-10 or cN1), escalation/deescalation after evaluation with PSMA-PET and Decipher</p>	<p>CAAA617D12302</p> <p>Biochemical recurrence after definitive local treatment, oligometastatic on PSMA-PET (gallium (68Ga) gozetotide or piflufolastat (18F)), SBRT to all lesions with or without Lu-PSMA-AAA617</p> <p>STEREOBED</p> <p>Persistent or rising PSA, no pT4, no pN1, no R2, no recurrence visible on imaging, RT prostate bed +/- WPRT +/- ADT in 32-35 or 20 fractions vs RT prostate bed +/- WPRT +/- ADT in 5 fractions</p>	<p>ProBio</p> <p>De novo or metachronic metastatic hormone sensitive (mHSPC), treatment choice based on presence or absence of ctDNA and underlying genetic profile of ctDNA</p>	<p>PAssenger</p> <p>MCRPC (visceral metastases allowed), max 2L ARPI, PARPi if available. ADT + Pasritamig + docetaxel + P vs ADT + docetaxel + P</p>	<p>comPAS</p> <p>MCRPC without visceral metastases, status after ARPI (≥ 1L), chemotherapy (≥ 2L), PSMA-targeted Lu-radioligand, PARPi if applicable, PSA ≥ 2. Pasritamig + BSC vs BSC (2:1)</p>	
		GENEO 2.0 (genomic profiling)			
		All patients with ABC fit for clinical trial participation			
		HERMES			
		Polymetastatic with high-risk bone lesions, a- or paucisymptomatic			
<p>EvoPAR</p> <p>High-risk locally advanced prostate cancer or high-risk BCR (after RP), confirmed BRCA1 or 2. Doublet ADT + saruparib/placebo or triplet ADT + abiraterone + saruparib/placebo</p>					



Bibliografie

Novel Therapeutic Strategies for Metastatic Prostate Cancer Care

Cimadamore, Alessia et al. European Urology, Volume 88, Issue 5, 437 - 448





Ziekenhuis aan de Stroom
[ZAS] is het netwerk van
ZNA en GZA Ziekenhuizen



Extra



Belangrijke concepten van de toekomst

- Van intensifiëring naar personalisering
 - Tumor volume
 - Tijdstip metastasen (synchroon vs metachroon)
- Aangepaste aanpak
 - Klinische variabelen combineren met tumor biologie (kiemlijn en somatische data)
- Genetisch testen
 - Moleculaire afwijkingen zijn frequent bij gevorderd prostaat carcinoom
 - Kiemlijn +/- 12% DNA damage repair mutations (BRCA 2, ATM, CHEK2 als meest frequente)
 - Somatisch HRR, PI3K/AKT, MMR, tp53
 - Testing (somatisch: soliede en liquid, kiemlijn)
 - Prognose?
 - Therapeutische mogelijkheden (binnen en buiten studie)?
 - Cascade familietesting



CAR T-celltherapie

- Tumor(omgeving) immuunsuppressie
- CRS
- Kosten
- T-cell uitputting door aanhoudende aanwezigheid receptoren/signalisatie
- Verminderde antigen sensitiviteit



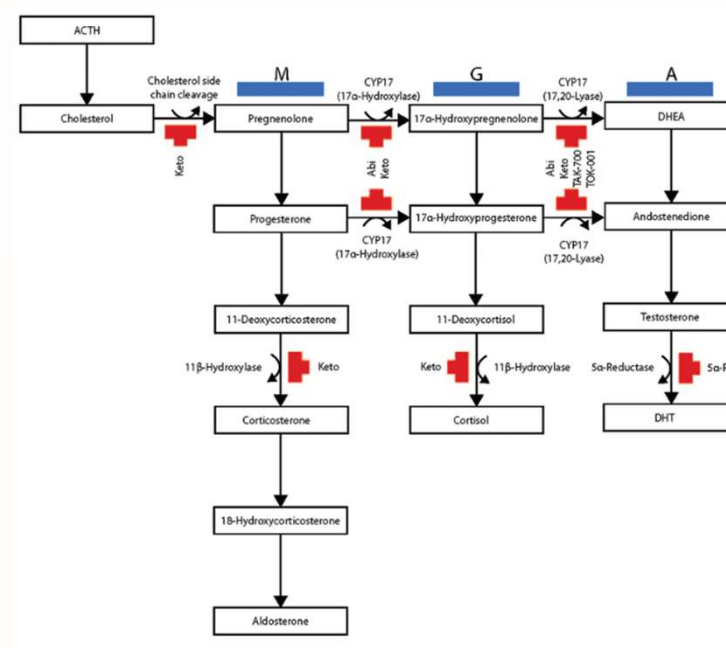
Vaccinatie (obstakels)

- Antigen heterogeniteit
- Immunoontwijking kankercellen
- T-cell uitputting
- Beperkte tumorinfiltratie
- Epitope downregulatie
- Veranderde antigeen presentatie



Ketoconazole

- Ketoconazole
 - inhibitie productie androgenen bijnier (door o.a. via CYP17A1)
 - PSA50 in 20-60%
 - Geen overlevingswinst



Schweizer et al, Ther
Adv Urol 2012



Immuuntherapie

- Immuuncheckpointinhibitoren = beperkt effect prostaatkanker
 - Pembrolizumab (PD I-remmer): 5% ORR PD-LI-pos, 3,5% ORR PD-LI-neg
 - Docetaxel/ARPI/PARPi + pembrolizumab: geen rPFS of OS winst (KEYNOTE-921, KEYNOTE-641, KEYNOTE-991, and KEYLYNK-010)
 - Cabozantinib + atezolizumab: + 2m PFS, geen OS-winst (CONTACT-02)
 - Ipilimumab (CTLA4-remmer) + Nivolumab (PD I-remmer): weinig effect (ORR en PSA)
 - Radium-223 (verhoogt PD-L I-expressie) + pembrolizumab: geen effect rPFS of OS
 - Combinatie andere radioligandtherapieën lopende
- Adenosine receptor
 - Adenosine onderdrukt immuunrespons → blokkeren van de productie of de receptoren verhoogt immuunrespons preklinisch
 - Klinische studies tonen geen effect bij MCRPC



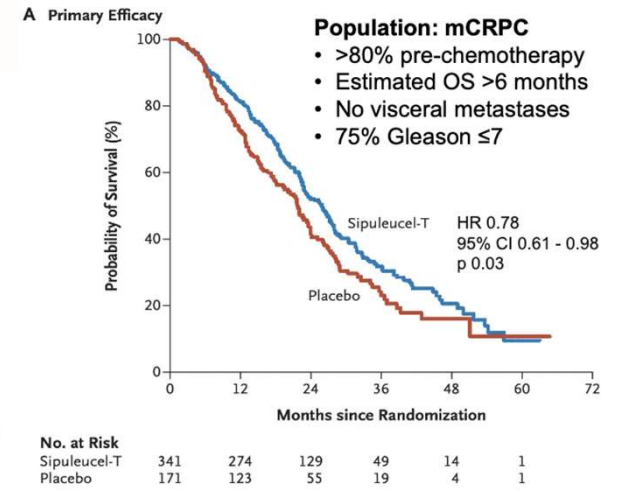
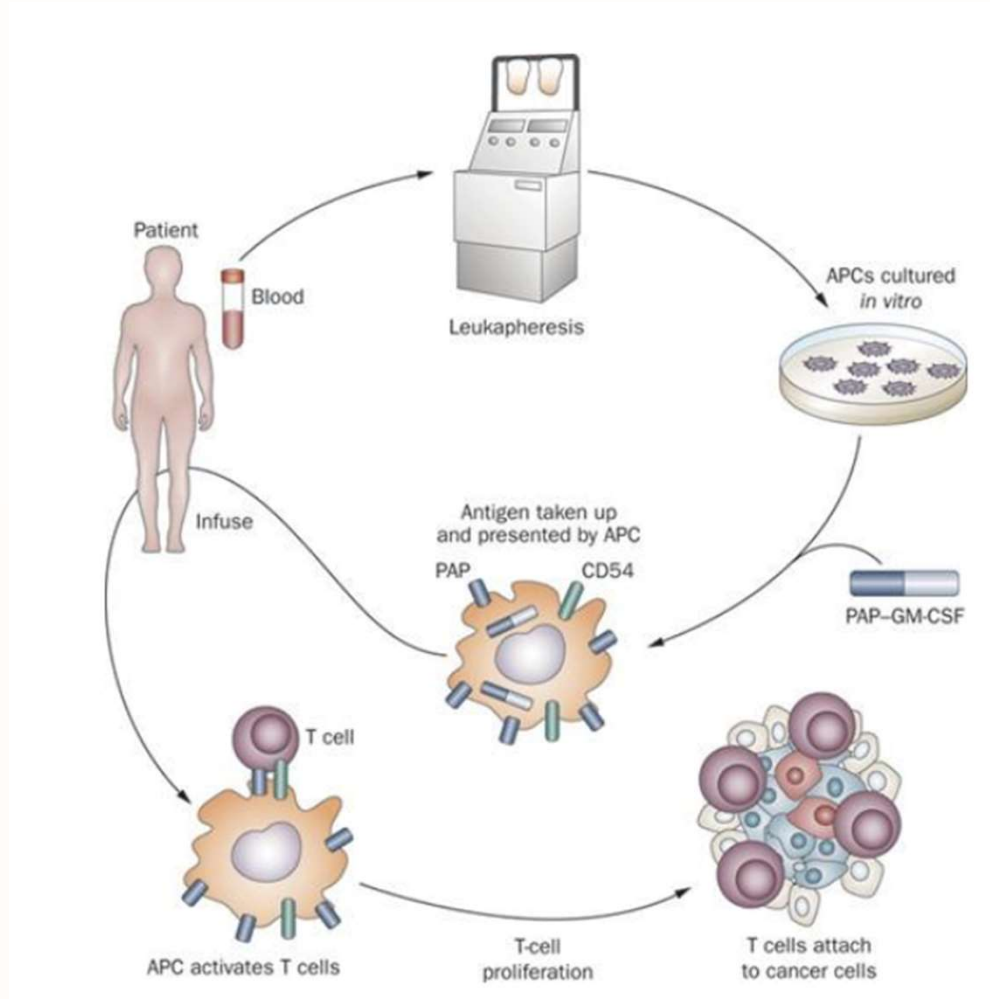
Immuuntherapie

- Mismatch repair deficiënte (dMMR) prostaatcarcinoom (+/- 3%)
 - Verhoogde gevoeligheid immuuncheckpoint
 - INSPIRE-studie (NCT04717154, MCRPC, Ipilimumab-Nivolumab):
 - dMMR prostaatkanker: 37,2m PFS
 - Andere biomarkers (CDK12 inactivatie, TMB > 7Mb en BRCA2 mutatie) minder effect.



Sipuleucel-T

PAP = prostate acid phosphatase
 Komt in +/- 95% PC-cellen voor



Keltisch kruis: kaartlegging Tarot (variant)

De kaarten van de bokaal:

De eerste kaart staat voor situatie waarin de vraagsteller zich op dat moment bevindt.

De tweede kaart wordt horizontaal over de eerste kaart heen gelegd en staat voor de obstakels en uitdagingen die de vraagsteller tegenkomt.

De derde kaart staat voor het doel dat bereikt kan worden.

De vierde kaart staat voor de fundering van de situatie waarin de vraagsteller zich bevindt.

De vijfde kaart zijn de invloeden en gebeurtenissen uit het verleden.

De zesde kaart is de (nabije) toekomst en wat er te verwachten valt.

De kaarten van de staaf:

De zevende kaart zijn de zaken waar de vraagsteller bang voor is en de manier waarop deze kracht gebruikt kan worden.

De achtste kaart staat voor de mensen in de omgeving van en hun invloed op de vraagsteller.

De negende kaart staat voor de hoop en de beïnvloeding hiervan op de verwachtingen van de vraagsteller.

De tiende en laatste kaart staat voor de zaken zich mogelijk in de toekomst kunnen afspelen.



Biologie gedreven behandeling

- PARP = essentieel DNA herstel
- HRD (homologe recombinitie deficiënte) tumoren = afhankelijk PARP voor DNA-herstel → kwetsbaar voor PARPi
 - BRCA1/2, PALB2 en andere HR genen
- Meerwaarde PARPi aangetoond in monotherapie alsook combinatie met ARPIs (PROPEL, MAGNITUDE en TALAPRO-2, allen P3-studies)
 - Voornamelijk effect op BRCA2-mutanten
- CAVE: langdurige blootstelling → risico secundaire hematologische maligniteiten. Quid PARPI-inhibitoren
- CAVE: BRCA reversion mutations → resistentie bij BRCA-mutatiedragers. Quid combinatie met DNA-beschadigende therapieën.

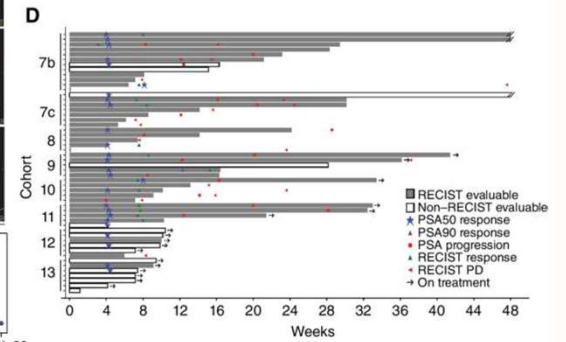
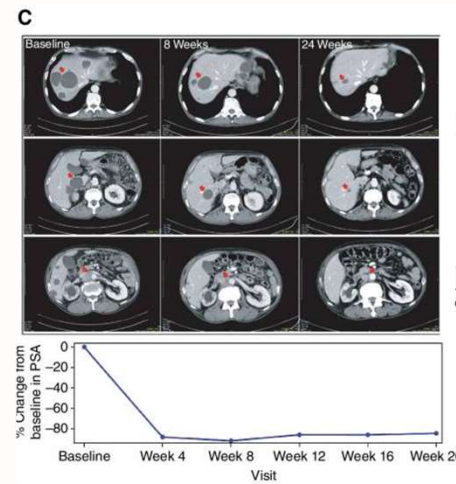
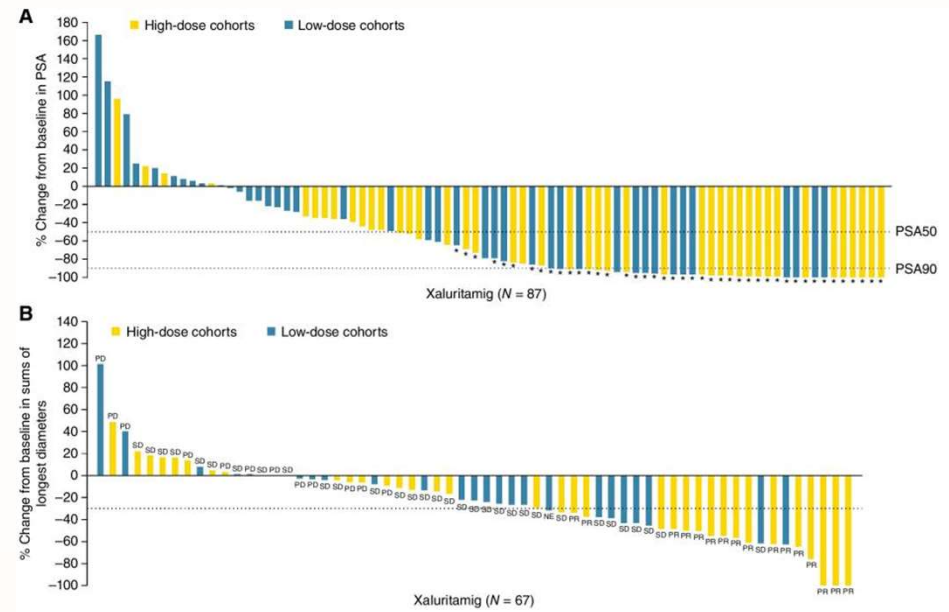


Celoppervlakte eiwitten

- Nectin-4 (Enfortumab-Vedotin): verhoogde Nectin-4-expressie metastasen prostaatkanker gevonden. NCT04754191 (PI, rapportering 2024): RR 64% PSMA: weinig effect (+MMAE: 14% PSA50; +DMI: 8% PSA50)
- Trop-2 (sacituzumab govitecan): weinig onderzoek op heden (1 CR in PI)
- TF (tissue factor): weinig resultaten op heden. Verhoogde expressie MCRPC dus interessant target
- STEAPI: weinig effect en hoge toxiciteit als ADC (DSTP3086S) maar belovend als BiTe (later meer)
- Her2/3: Her3-expressie = slechtere prognose. PI Her3 mAb + enzalutamide.
- B7-H3: B7-H3 mAb beperkte effect, ADC (MK-2400 en vobra-duo) geëvolueerd naar P3-studies (goede antikankereffect, toxiciteitsprobleem)



STEAPI x CD3 BiTe



Celoppervlakte eiwitten

- **¹⁷⁷Lu-PSMA**
 - (o.b.v. VISION-trial)
 - TheraP-trial: geen OS benefit vs cabazitaxel
 - PSMAfore: rPFS, ORR en PSA50 benefit, geen OS benefit
 - ENZA-P (P2): verlengde PSA PFS ENZA+Lu-PSMA vs ENZA, OS benefit (doch kleine groep)
 - LuPARP (Lu-PSMA + olaparib)
 - PSMAdittion (Lu-PSMA + ARPI/ADT) (MHSPC) rPFS benefit
 - PRINCE (Lu-PSMA + pembrolizumab) (PI)

