

Johanne Kalheim og Malin Enstad

Cancer prostatae og teranostikk: en ny behandlingsrevolusjon?

Cancer prostatae and theranostics: a new treatment revolution?

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Jacqueline K. Andersen
Mai 2024

Johanne Kalheim og Malin Enstad

Cancer prostatae og teranostikk: en ny behandlingsrevolusjon?

Cancer prostatae and theranostics: a new treatment revolution?

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Jacqueline K. Andersen
Mai 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for helsevitenskap i Gjøvik



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Hensikten med denne oppgaven var å undersøke overlevelsesraten og mulige bivirkninger ved en teranostisk behandling av cancer prostatae. Vi ønsket også å se på om det fantes faktorer som kunne prediktere en god behandlingsrespons, og dermed overlevelsesraten.

Denne bacheloroppgaven ble utarbeidet som en del av avslutningen på vår utdanning ved NTNU Gjøvik. Vi håper at denne oppgaven vil bidra til en bevissthet rundt teranostikk som en ny behandlingsmetode, og dens potensiale i fremtidens kreftbehandling.

Denne prosessen har vært tidkrevende og vanskelig, men også veldig spennende og lærerikt. Vi er derfor veldig stolt av det vi har fått til med denne bacheloroppgaven.

Vi vil rette en stor takk til veilederen vår for denne oppgaven, Jacqueline Kirsti Andersen, som har kommet med konstruktive tilbakemeldinger og vært tålmodig med oss gjennom denne prosessen. Vi vil også takke resten av kullet og lærerne på radiografiutdanningen for tre fine år på NTNU Gjøvik.

Gjøvik, 24. Mai 2024

Johanne Kalheim og Malin Enstad

21BRADIO – NTNU Gjøvik

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	9
Abstract	10
Ordforklaringer	11
1 Innledning	13
1.1 Bakgrunn for valgt tema	13
1.2 Formålet med oppgaven	14
1.3 Forskningsspørsmålet	14
1.4 Radiograffaglig relevans	14
1.5 Avgrensning	15
1.6 Oppgavens oppbygning	15
2 Teori	15
2.1 Cancer prostatae	16
2.1.1 PSA og PSMA	16
Tabell 1: Aldersspesifikke normalverdier for PSA	17
2.1.2 Baseline hemoglobin (Hb) og alkalisk fosfatase (ALP)	17
2.1.3 ECOG-ytelsesstatus	18
2.1.4 Metastatisk karstrasjonsresistent prostatae cancer (mCRPC)	18
2.2 Behandling	19
2.3 Teranostikk	19
Figur 1: Mekanismen til radioisotop kombinert med PSMA hos mCRPC pasienter.	20
2.3.1 Radionuklider	21
2.4 Teranostikk og behandlingsrelaterte bivirkninger	22
2.4.1 Opplevde bivirkninger	22
2.4.2 Klinisk målbare bivirkninger	22
3 Metode	23
3.1 Systematisk litteraturstudie	23
3.1.1 Begrunnelse for valgt metode	24
3.1.2 Fremgangsmåte	24
3.2 PIO skjema	24
Tabell 2. PIO skjema/konseptkart.	25
3.3 Avansert søk og utvalg	25
Tabell 3: Systematisk søk for “Survival rate”	26
Tabell 4: Systematisk søk for “Normal tissue protection”	26

3.4 Inklusjon- og eksklusjonskriterier.....	26
Tabell 5: Inklusjon og eksklusjons kriterier.....	27
3.5 Flytskjema.....	28
Figur 2: flytskjema.	28
3.6 Kritikk og kvalitetsvurdering av utvalgte studier	28
3.7 Analyse.....	29
3.8 Etske betraktninger	30
4 Resultat	30
4.1 Presentasjon av utvalgte studier	31
Tabell 6: Studie 1	31
Tabell 7: Studie 2	32
Tabell 8: Studie 3	33
Tabell 9: Studie 4	34
Tabell 10: Studie 5	35
Tabell 11: Studie 6	36
4.2 Sammenfatning av resultater	37
4.2.1 Total overlevelse	37
Tabell 12: En sammenfatning av faktorer belyst i studiene.....	38
4.2.2 Behandlingsrelaterte bivirkninger	40
4.2.2.1 Opplevde bivirkninger	40
Tabell 13: Forekomsten av de vanligste opplevde bivirkningene	40
4.2.2.2 Klinisk målbare bivirkninger	41
Tabell 14: Forekomsten av de vanligste klinisk målbare bivirkningene	41
5 Diskusjon.....	42
5.1 Total overlevelse.....	42
5.2 Behandlingsrelaterte bivirkninger	45
5.2.1 Opplevde bivirkninger	45
5.2.2 Klinisk målbare bivirkninger	46
5.3 Metodekritikk.....	47
6 Konklusjon	50
6.1 Konklusjon	50
6.1.2 Total overlevelse	50
6.1.1 Behandlingsrelaterte bivirkninger	51
6.1.1.1 Opplevde bivirkninger	51
6.1.1.2 Klinisk målbare bivirkninger	51
6.2 Forslag til videre forskning.....	51
7 Litteraturliste	53

<i>Studier inkludert i oppgaven</i>	<i>53</i>
<i>Annen litteratur benyttet i oppgaven</i>	<i>55</i>
8 Vedlegg.....	61
<i>Vedlegg 1: Gleasonscore.....</i>	<i>61</i>
<i>Vedlegg 2: TNM klassifisering.....</i>	<i>62</i>
<i>Vedlegg 3: ECOG ytelsesstatus:</i>	<i>63</i>
<i>Vedlegg 4: Faktorer belyst i studiene</i>	<i>64</i>
<i>Vedlegg 5: Søkehistorikk</i>	<i>65</i>

Sammendrag

Forskningsspørsmål: Hva er overlevelsesraten og mulige bivirkninger ved en teranostisk behandling av cancer prostatae?

Formålet med oppgaven: Formålet med oppgaven er å undersøke den totale overlevelsen og behandlingsrelaterte bivirkninger ved teranostikk. Vi ønsker også å se på om det finnes faktorer som kan prediktere en god behandlingsrespons.

Metode: Det ble benyttet en kvalitativ systematisk litteraturstudie for å besvare forskningsspørsmålet. Det ble inkludert totalt seks studier. Faktorene i denne oppgaven er: *total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger*.

Resultat: Hovedfunnene blir presentert under hovedkategoriene; total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger. Pasienter som responderte på behandling med en PSA-reduksjon på 50% eller mer viste å ha en betydelig lengre total overlevelse sammenlignet med pasientene som ikke responderte på samme måte. Andre prediktorer som hadde en innvirkning på overlevelsesraten var Hb-nivå, ALP og ECOG-status. De vanligste bivirkningene som forekom ved teranostikk som behandlingsmetode var fatigue, munntørrehet og anemi, samtidig viste noen studier at klinisk målbare bivirkninger til nyrene og nyresvikt forekom hos noen av pasientene, i tillegg til anemi.

Konklusjon: Studiene omhandler ulike radionuklider og viser til prediktorer som kan ha en betydning på behandlingsrespons og ulik grad av bivirkninger knyttet til behandlingen. Oppgaven konkluderer med at både α - og β -emittere har vist seg å kunne være effektive i behandlingen av cancer prostatae, samtidig forårsaker β -emittere en lavere grad av bivirkninger. I tillegg kan det anslås at radioligandterapi kan tilby terapeutiske fordeler for pasienter som viser en PSA-reduksjon som er assosiert med forlenget total overlevelse. Samtidig er Hb, ALP og ECOG-status prediktorer som har en innvirkning på behandlingsresponsen.

Nøkkelord: teranostikk, radionuklidbehandling, cancer prostatae, total overlevelse, behandlingsrelaterte bivirkninger

Antall ord: 9590

Abstract

Research topic: What is the survival rate and possible side effects of a theranostic treatment for prostate cancer?

Purpose: The purpose of this thesis is to investigate the overall survival and treatment-related side effects of theranostics. We also want to see if there are factors that can predict a good treatment response.

Method: A qualitative systematic literature study was used to answer the research topic. Six studies were included. The factors in this task are: *overall survival and treatment-related side effects*.

Results: The main findings are presented under the main categories; overall survival and treatment-related side effects. Patients who responded to treatment with a PSA-reduction of 50% or more were shown to have a significantly longer overall survival compared to patients who did not respond in the same way. Other predictors that impacted the survival rate were Hb-level, ALP and ECOG-status. The most common side effects that occurred with theranostics as a treatment method were fatigue, dry mouth and anemia, while some studies showed that clinically measurable side effects to the kidneys and kidney failure occurred in some of the patients, in addition to anemia.

Conclusion: The studies deal with different radionuclides and refer to predictors that may impact treatment response and varying degrees of side effects linked to the treatment. The thesis concludes that both α - and β -emitters have been shown to be effective in the treatment of prostate cancer, while β -emitters cause a lower degree of side effects. In addition, it can be estimated that radioligand therapy may offer therapeutic benefits for patients who show a PSA-reduction that is associated with prolonged overall survival. At the same time, Hb, ALP and ECOG status are predictors impacting treatment response.

Keywords: theranostics, radionuclide treatment, prostate cancer, overall survival, treatment-related side effects

Number of words: 9590

Ordforklaringer

Adjuvant behandling: tilleggsbehandling til kreftbehandling. Vanligvis strålebehandling gitt etter kreftoperasjon, som prostatektomi, for å redusere risiko for residiv (Store norske leksikon, 2019)

Androgener: fellesbetegnelse for det mannlige kjønns hormonet testosteron (Øye & Svendsen, 2022)

Apoptose: programmert celledød. En prosess hvor en celle setter i gang mekanismer som gjør at cellen selv dør (Roald, 2022).

Ekstern strålebehandling: også kalt utvendig strålebehandling. Strålingen kommer fra en strålemaskin (lineærakselerator) som er plassert utenfor pasienten (Institutt for kreftgenetikk og informatikk, u.å.).

Farmakokinetikk: beskrivelsen av hvordan kroppen tar hånd om legemidler. Omfatter legemidlenes opptak i kroppen, fordeling mellom blod og ulike vev, fjerning, ved omdannelse til andre aktive eller inaktive produkter og utskillelse fra kroppen (Øye, Brørs og Sager, 2020).

Gammakamera: et kamera som benyttes innen nukleærmedisin for å gi et scintigrafisk bilde av den akkumulerte gammastrålingen i et organ eller vevsområde fra et radioaktivt legemiddel som er gitt til pasienten (Brekke & Borthne, 2019).

Gleason score: graderingssystem. Gleason er en scoring av grad av endring i cellestruktur ved cancer prostatae, som sier noe om kreftens aggressivitet (Kreftforeningen, 2024).

Intern strålebehandling: også kalt innvendig strålebehandling. En strålekilde plasseres i eller nær kreftsvulsten (Institutt for kreftgenetikk og informatikk, u.å.).

Kaplan-Meier metoden: metode til å estimere overlevelse. Observasjonstiden deles inn i intervaller, og for hvert tidsintervall estimeres den betingede sannsynligheten for at pasienten overlever til slutten av intervallet – gitt at man var i live ved starten av intervallet (Skovlund, 2018).

Ligand: Et molekyl, funksjonell kjemisk gruppe eller grunnstoff som binder seg til en annen kjemisk forbindelse som virker som et mottakermolekyl (reseptor). Når liganden binder seg til

reseptoren viderefører de signaler gjennom ionekanaler og inn i cellen (Institutt for biovitenskap, 2021).

Multivariat analyse: refererer til analysen av flere variabler samtidig. Multivariat analyse hjelper oss å forstå forholdet og samspillet mellom flere variabler og hvordan de påvirker hverandre (Bobbit, 2022).

Neoadjuvant behandling: går ut på å redusere størrelsen på kreftsvulsten eller fjerne mikroskopiske metastaser før svulsten skal fjernes kirurgisk (Klepp & Olsen, 2023).

Neoplasi: vekstforstyrrelse der celler vokser uavhengig av kroppens normale reguleringsmekanismer. Kan deles inn i to typer neoplasi; godartede (benigne) og ondartede (maligne) (Farstad & Roald, 2023).

Pancytopeni: en tilstand med nedsatte verdier for alle celletypene i blodet (Quist-Paulsen, 2022).

Residiv: tilbakefall av sykdommen (Kåss, 2019)

TNM-klassifisering: et system for å beskrive utbredelse av en kreftsykdom ved diagnosetidspunktet, før en definitiv behandling gis. T angir størrelse og utbredelse av primærsvulsten, N angir forekomst og eventuelt spredning av regionale lymfeknuter, og M angir om det foreligger metastaser inkludert spredning til lymfeknuter utenfor det regionale dreneringsområdet (Klepp, 2022).

Total overlevelse: definert som tiden mellom første behandling med radioligand og død (Bülbul, *et al.* 2020)

Univariat analyse: refererer til analysen av en enkelt variabel. Univariat analyse hjelper oss å forstå fordelingen og egenskapene til denne ene variabelen (Bobbit, 2022)

Xerostomi: munntørrehet, og er en betegnelse på målbart nedsatt spyttproduksjon (Skjørland, 2019).

1 Innledning

Til tross for tilgjengelige behandlinger er kreftdødeligheten i dag stigende. Globalt forventes det å være 21,7 millioner nye tilfeller, og 13 millioner tapte liv innen 2030. Som svar på dette har teranostikk blitt introdusert som en mulig revolusjonerende behandling av kreft (Jeyamogan, Khan & Siddiqui, 2021, s. 131).

Denne bacheloroppgaven tar for seg teranostikk som er en ny personlig tilpasset form for kreftbehandling, som kombinerer diagnostikk og terapi. Med denne metoden kan man diagnostisk avbilde og identifisere et biologisk mål ved bruk av et radioaktivt, merket sporstoff. Til slutt utføres en intern strålebehandling ved bruk av dette sporstoffet. Resultatet er en selektiv og målrettet behandling av en kreftsykdom, som kanskje muliggjør en bedre og mer skånsom behandling (Halserud & Revheim, 2023).

Strålebehandling er sammen med kirurgi og kjemoterapi de vanligste behandlingsformene av kreft i dag (Degerfalt, Moeglin & Sharp, 2008). Strålebehandling bruker høyenergetiske røntgenstråler for å drepe neoplastiske celler, eller stanse celledeling. En ulempe med strålebehandling er at strålingen påvirker alle celler i hyppig celledeling, herunder også de friske cellene i kroppen (Institutt for kreftgenetikk og informatikk, 2024).

1.1 Bakgrunn for valgt tema

Bakgrunnen for valgt tema oppsto da vi fikk en e-post fra Gemini, som er en nettavis som publiserer forskningsnyheter fra NTNU og SINTEF. Her ble vi introdusert for en ny metode som kan gi bedre strålebehandling av kreft. Artikkelen “Nye metoder kan gi bedre strålebehandling av kreft” publisert i Gemini handlet om teranostikk (Brandslet, 2023).

Videre fant vi en artikkel i Tidsskriftet der vi ble introdusert for prostataspesifikt membranantigen (PSMA) radioligandterapi. I artikkelen ble det skrevet at systemisk strålebehandling med radioliganden $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ ble godkjent av amerikanske legemiddelmyndigheter i mars 2022. Behandlingen er for pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft. Godkjenningen baserte seg på resultatene fra VISION-studien, som også ble nevnt i artikkelen (Halserud & Revheim, 2023).

I løpet av utdanningen har vi blitt introdusert for strålebehandling, både teoretisk og i praksis. Vi har lært og erfart viktigheten av strålebehandling, samtidig som risikoene ved denne typen behandlingen. Stråling skader og dreper celler i hyppig celledeling, som de fleste neoplastiske celler har. Strålingen forårsaker i tillegg skade på friske celler, som i mindre eller større grad kan medføre skade (Degerfält, Moeglin, & Sharp, 2008, s. 20). Dette har vekket vår interesse for hvilke bivirkninger som kan oppstå ved en teranostisk behandlingsmetode.

1.2 Formålet med oppgaven

I denne oppgaven skal vi ta for oss teranostikk som en ny behandlingsmetode for cancer prostatae. Formålet med oppgaven er å undersøke den totale overlevelsen og behandlingsrelaterte bivirkninger ved teranostikk. Vi ønsker også å se på mulige prediktive faktorer for en god behandlingsrespons, og dermed overlevelseshastighet.

1.3 Forskningsspørsmålet

På bakgrunn av valgt tema har vi kommet frem til følgende forskningsspørsmål:

Hva er overlevelseshastigheten og mulige bivirkninger ved en teranostisk behandling ved cancer prostatae?

1.4 Radiograffaglig relevans

Teranostikk er av radiograffaglig relevans, da hoved-fagfeltet for denne typen diagnostikk og behandling av ulike cancertyper er nukleærmedisin. Ved dette fagområdet benyttes det radonnuklider (radioaktive isotoper) som injiseres i pasienten. Dette gjør at kroppen til pasientene er den radioaktive strålekilden. I motsetning til andre røntgenundersøkelser hvor strålene sendes inn i kroppen fra en ekstern strålekilde (Brekke & Borthne, 2022). Dette er undersøkelser hvor det benyttes radioaktive isotoper som også kan kombineres med andre bildediagnostiske undersøkelser som røntgen, CT, PET-CT, MR og PET-MR. Dette gjør at man får en mer presis anatomisk fremstilling av organfunksjoner og sykdomsforandringer (Brekke & Borthne, 2022).

1.5 Avgrensning

Oppgaven er avgrenset til å undersøke total overlevelse og mulige behandlingsrelaterte bivirkninger. Studier ble valgt på bakgrunn av forskningsspørsmålet og hvilke faktorer vi ønsket å se nærmere på. Innen tema er det mulig å se på flere faktorer. På grunnlag av oppgavens størrelse og omfang valgte vi å fokusere på total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger, basert på relevansen som studiene presenterte. Som et underpunkt i forhold til overlevelseshraten, tar studiene opp en rekke prediktorer for god behandlingsrespons, som relateres til total overlevelse. Av prediktorer har vi valgt å presentere PSA respons, baseline Hb, ALP og ECOG, da disse går igjen i studiene under overlevelseshrate. Behandlingsrelaterte bivirkninger har vi valgt å dele inn i opplevde bivirkninger, som baserer seg på subjektive opplevelser, og klinisk målbare bivirkninger, som er objektive. Dette gjør vi fordi vi mener det er en oversiktlig og hensiktsmessig fordeling når vi skal presentere resultatene. Blant de mange krefttypene valgte vi å avgrense ved å velge spesifikk diagnosen cancer prostatae, på grunnlag av oppgavens størrelse. Dette med bakgrunn av PSMA radioligandterapien og VISION studien som ble presentert for oss i Tidsskriftet (Halserud & Revheim, 2023).

1.6 Oppgavens oppbygning

Oppgaven starter med et teorikapittel hvor relevant teori presenteres. Denne teorien er med på å belyse de sentrale delene av oppgaven. Deretter har vi et metodekapittel som tar for seg hvilken metode vi har valgt, søkestrategi, beskrivelse av hvordan datamaterialet er samlet inn, og utvelgelsesprosessen. I dette kapitlet inkluderes hvilke etiske betraktninger som ble tatt hensyn til, og en kort analyse av den valgte metoden. I resultatkapitlet blir hovedfunnene fra de utvalgte studiene presentert. For å strukturere hovedfunnene har vi valgt å sette de inn i oversiktlige tabeller. I diskusjonskapitlet skal resultatene diskuteres opp mot aktuell forskning og teori. Avslutningsvis presenteres en konklusjon av oppgaven.

2 Teori

I dette kapitlet presenteres relevant teori og definisjoner i forbindelse med teranostisk behandling av cancer prostatae. Kapitlet tar for seg mCRPC (metastatisk kastrasjonsresistent prostatae cancer), PSMA (prostatae spesifikt membran antigen) og PSA (prostatae spesifikt

antigen) og hvilke aktuelle biologiske effekter som kan forekomme ved teranostisk behandling av cancer prostatae.

2.1 Cancer prostatae

Cancer prostatae er den hyppigste cancerformen blant menn i Norge. Det blir diagnostisert i underkant av 5200 nye tilfeller årlig (Wahlqvist & Halvorsen, 2023). I 2021 døde 895 menn av cancer prostatae i Norge (Kreftregisteret, 2023). Insidensen av sykdommen øker, og årsaken til dette er først og fremst på grunn av aktiv diagnostisering i tidlige stadier, og stigende levealder i befolkningen (Schlichting, 2018, s. 292). Når det kommer til vurdering av overlevelse, prognose og behandling av cancer prostatae er måling av PSA i blodet (*se tabell 1*), Gleason score (*se vedlegg 1*) og TNM klassifisering (*se vedlegg 2*), viktige faktorer (Specht, Herrstedt, Storm & Rørth, 2015, s. 342).

95% av maligne tumorer i prostatae er adenokarsinomer, som utgår fra selve kjertelvevet eller utførselsgangene. Disse kalles henholdsvis acinære eller duktale prostatakarsinom. Gleason score er en gradering basert på de strukturelle detaljene til den enkelte kjertel, ved å se på vekstmønster og differensiering. Den sier dermed noe om aggressiviteten til neoplasmen. I tillegg er det viktig å legge merke til forholdet mellom cancervevet og prostataekapselen, da vekst gjennom kapselen gir dårligere prognose. Gleason grad 1 svulster er de mest differensierte, og grad 5 er de mest udifferensierte. Den endelige Gleason score beregnes som summen av den grad som forekommer mest og den som er nest mest utbredt. Dermed kan en endelig Gleason score gå fra 2 til 10 (Specht, Herrstedt, Storm & Rørth, 2015, s. 340).

2.1.1 PSA og PSMA

PSA er et protein som produseres i prostatae. PSA skilles ut og blandes med sædvæsken og hindrer koagulasjon. Det vil derimot alltid være en liten del som siver ut i blodet. PSA-verdier kan derfor måles med en blodprøve, og ved cancer i prostatae kan det sive ut mer PSA enn normalt. I tillegg kan det forekomme økt produksjon, og PSA kan derfor ses forhøyet ved blodprøver. Forhøyet PSA-verdier er den vanligste årsaken til at cancer prostatae oppdages tidlig. PSA trenger ikke å være assosiert med cancer prostatae, da lett forhøyede verdier også kan skyldes inflammasjon i prostatae (Tveter & Halvorsen, 2023).

Alder	Normal PSA (ng/ml)
Opp til 49 år	0 – 2,4
50 – 59 år	0 – 3,4
60 – 69 år	0 – 5,4
70 år og oppover	0 – 6,4

Tabell 1: Aldersspesifikke normalverdier for PSA. Bearbeidet fra Specht, Herrstedt, Storm & Rørrth (2015), side 341.

PSMA er et protein lokalisert i cellemembranen, og uttrykkes opptil 1000 ganger mer i cancer prostatae celler sammenlignet med normale prostataeceller. Nivået er enda høyere ved avanserte og aggressive former av sykdommen. PSMA representerer ikke en selektiv markør for prostataeceller, eller maligniteter i seg selv, men den spiller en sentral rolle som mål for både bildediagnostikk og terapeutisk formål. Tumorkarakterisering ved bruk av PSMA ligandopptak for positronemisjontomografi (PET) avbildning, er viktig for påfølgende PSMA-radioligandterapi, spesielt med høye stadier og grader av cancer prostatae (Zoi *et al.*, 2023).

2.1.2 Baseline hemoglobin (Hb) og alkalisk fosfatase (ALP)

Hemoglobin (Hb) er et protein som finnes i erytrocyttene (røde blodceller), og spiller en avgjørende rolle i å transportere oksygen fra lungene til vevscellene og karbondioksid tilbake til lungene. Lavt Hb-nivå er en vanlig årsak til anemi og er ofte assosiert med andre sykdommer som nyresvikt og leversvikt. Det kan også være et viktig diagnostisk tegn ved slike tilstander (Norsk helseinformatikk, 2021). Normalt ligger Hb-nivåene i blodet mellom 13,4 og 17 gram per desiliter (g/dL) hos menn. Avvik fra disse normale nivåene kan signalisere underliggende helseproblemer. Derfor er måling av Hb-nivåer en viktig del av den diagnostiske prosessen og kan bidra til å veilede behandlingen av pasienter med ulike medisinske tilstander (Norsk helseinformatikk, 2021).

Alkalisk fosfatase (ALP) er et enzym som finnes i flere deler av kroppen. Hos voksne kommer ALP hovedsakelig fra lever (hepar) eller skjelett. Høye verdier av ALP ses først og fremst ved leversykdommer og ved skjelett-tilstander med økt bendannelse, som skjelettmetastaser. Nivået av ALP blir målt gjennom en blodprøve. Endringer i disse nivåene ved behandling kan gi informasjon om pasientens helsestatus og prognose (Huizean og Haghighi, 2024). Normalt for

voksne over 18 år skal referanseverdien for ALP ligge mellom 35 og 105 enheter per liter (U/L) (Metodebok, 2021).

Baseline refererer til en måling som tas på et tidlig tidspunkt. Denne målingen blir brukt som et referansepunkt for å sammenligne senere observasjoner over tid. For eksempel blir størrelsen på en svulst målt før behandling, og denne målingen danner grunnlaget, eller baseline, for å vurdere eventuelle endringer som oppstår etter behandling (National Cancer Institute, u.å).

2.1.3 ECOG-ytelsesstatus

The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) har satt sammen en skala som kalles for ECOG-ytelsesstatus. ECOG-ytelsesstatus er en skala som er med på å vurdere hvordan pasientenes sykdom utvikler seg, hvordan sykdommen påvirker pasienten i dagliglivet, og er i tillegg med på å bestemme en passende behandling og prognose for pasienten (Di Muzio *et al.*, 2024). Skalaen går fra 0 til 5, hvor 0 indikerer full aktivitet og 5 indikerer død (*se vedlegg 3*).

2.1.4 Metastatisk karstrasjonsresistent prostatae cancer (mCRPC)

Metastasing ved cancer prostatae kan skje på flere måter, inkludert lokal invasjon i omkringliggende vev, spredning via blodet (hematogen spredning) og lymfebaner (lymfogen spredning) til andre deler av kroppen. Svulsten kan vokse videre inn i andre organer som urinblæren (vesica urinara), seminale vesikler (vesiculae seminales), rektum (rectum) eller i bekkenet (pelvis) ved å bryte seg gjennom prostataes bindevevskapsel. Ved hematogen spredning, er det først og fremst skjelettmetastaser i ryggraden (columna vertebralis) og pelvis som forekommer. Skjelettmetastaser kan oppstå allerede mens svulsten er relativt liten i prostatae (Wahlqvist & Halvorsen, 2023).

Neoplastiske celler i cancer prostatae er avhengige av androgen for vekst. Når androgen binder seg til androgenreseptorer aktiveres PSA-produksjon. Ved fjerning av androgen induseres apoptose og hemmer celleproliferasjon. Antiandrogen behandling reduserer androgenproduksjonen, men hvis den ikke lenger virker, utvikler pasienten kastrasjonsresistent cancer prostatae (CRPC). Tumorceller forblir delvis hormonsensitive, men når de selv produserer androgen, blir de resistente. mCRPC er dermed cancer prostatae som har metastasert og er motstandsdyktig mot androgensenkende behandlinger (Specht, Herrstedt, Storm & Rørrth, 2015, s. 345).

2.2 Behandling

Cancer prostatae kan være en dødelig sykdom, men mange cancer prostatae pasienter vil derimot dø med sykdommen og ikke av den. I studiene inkludert i denne oppgaven ser man på den dødelige formen av cancer prostatae. Det finnes flere behandlingsmetoder for diagnosen, og disse kan deles inn i behandling med palliative- og kurative mål (Specht, Herrstedt, Storm & Rørth, 2015, s. 343). De mest brukte behandlingsmetodene av cancer prostatae i dag er stråleterapi, kjemoterapi, endokrin behandling og operasjon, enten alene eller i kombinasjon (Specht, Herrstedt, Storm & Rørth, 2015, s. 343-345).

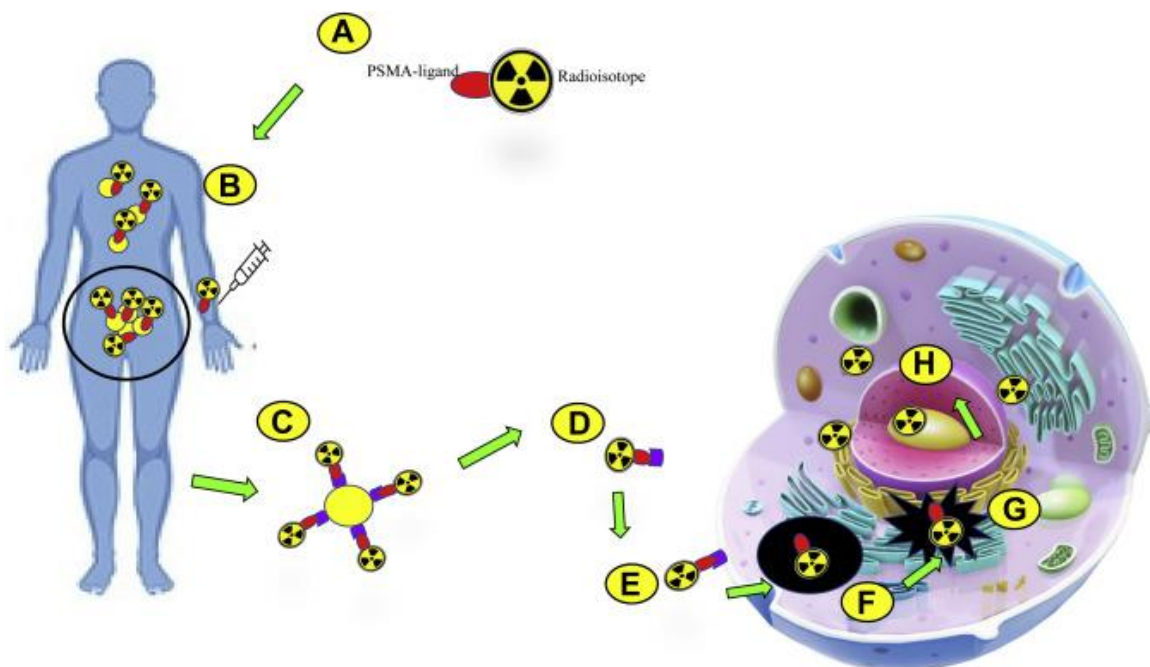
Stråleterapi er den mest brukte behandlingsmetoden i dag. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) er en form for ekstern strålebehandling, som bestråler målorganet med forskjellige strålingsintensiteter. Strålingen kommer fra flere "fixed-angle" stråler som er i vinkel rundt prostatae. Intensiteten til hver stråle varierer ut ifra det spesifikke målorganet. Dette gjør det mulig med en presis tumorbestråling, som samtidig minimerer eksponeringen til omkringliggende vev (Numakura *et al.*, 2023). Moderne strålebehandling bruker som oftest IMRT teknikk, som gir høye stråledoser fordelt på fraksjoner. I tillegg kan strålebehandling bli benyttet som adjuvant eller neoadjuvant behandling (Specht, Herrstedt, Storm & Rørth, 2015, s. 344).

Teranostikk er en nyere form for kreftbehandling, sammenlignet med strålebehandling. Denne behandlingsmetoden er persontilpasset, og fordelene med denne metoden er at man oppnår en selektiv og målrettet behandling av sykdommen (Halserud & Revheim, 2023).

2.3 Teranostikk

Teranostikk er en personlig tilpasset form for kreftbehandling som kombinerer diagnostikk og terapi. Med denne metode kan man diagnostisk avbilde målorganet ved bruk av radioaktivt merkede sporstoffer. Deretter utføre en intern strålebehandling ved bruk av det samme sporstoffet (Halserud & Revheim, 2023). Målet med teranostikk er å bremse vekst og spredning av kreft, lindre symptomer og opprettholde eller forbedre livskvaliteten. Teranostikk kan optimalisere målrettet behandling, slik at pasienter kan få mest mulig nytte av kreftbehandlingen med minst mulig risiko (Chen & Wong, 2014, s. 3). Ekstra- og intracellulære strukturer som kan identifiseres med radioaktivt merkede peptider, små molekyler og antistoffer utnyttes diagnostisk og terapeutisk ved teranostikk (Weber *et al.*, 2020).

Prinsippet med teranostikk er bruk av et diagnostisk og terapeutisk par av radionuklider, vanligvis ved bruk av samme ligand for spesifikk binding til en reseptor. Radionuklidene kan være 68-Gallinium (^{68}Ga) og 177-Lutetium (^{177}Lu) merket med liganden PSMA-617 for cancer prostatae. Den diagnostiske komponenten bidrar til en personlig evaluering av neoplasmen og gir stor nytte for videre behandling. Målet med radionuklidbehandling er å levere en høy intern stråledose som maksimerer den cytotoksiske effekten til målvevet. Normalt vev skal samtidig spares slik at man begrenser bivirkninger til risikoorganer. (Symonds, Mills & Duxbury, 2019, s. 102).



Figur 1: Mekanismen til radioisotop kombinert med PSMA hos mCRPC pasienter. Et PSMA-ligand blir festet til et radioaktivt isotop (A). Det injiseres deretter i pasienten og binder seg selektivt til PSMA-reseptorer på cancer prostatae celler (B-E). Radioligandet går så inn i cellen via endocytose (F-G). Radioligandene fortsetter å skade endosomer som fører til frigjøring av radioligandene inn i den omkringliggende matrisen til cellen (G). Radioligandene ødelegger de neoplastiske cellene ved å indusere skade i viktige organeller som cellekjernen og mitokondrier uten å påvirke normale upåvirkede celler (H). Fra "Application and Importance of Theranostics in the Diagnosis and Treatment of Cancer," av S. Jeyamogan, N.A. Khan & R. Siddiqui, 2021, Science Direct, 52, s. 131-142 (<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.016>). Copyright 2021 ved Elsevier. Gjengitt med tillatelse.

En kombinasjon av en radioisotop med en antagonist, rettet mot PSMA, har blitt sett på som et nyttig behandlingsalternativ og et nyttig diagnoseverktøy for pasienter med cancer prostatae. Radioligandterapi virker på de neoplastiske cellene ved å gå inn i cellemembranen og danne et væskefylt rom via endocytose. Dette resulterer i at den cytotoksiske aktiviteten i radioisotopet begrenses til de eksponerte neoplastiske cellene, og ikke de omkringliggende normale cellene (Jeyamogan, Khan & Siddiqui, 2021, s. 134).

2.3.1 Radionuklider

Radionuklider kan sende ut γ -stråling (gammastråling) som brukes til diagnostisk PET avbildning. Radionukliden ^{68}Ga kan kobles til PSMA ligand og brukes til PET. ^{68}Ga -PSMA-PET gir enestående diagnostisk ytelse for primære og sekundære stadier av cancer prostatae på grunn av dens kapasitet til å oppdage lesjoner selv med svært lave serum PSA nivåer. Tilsvarende kan ^{68}Ga -PSMA-PET oppdage tidlig residiv, og har høyere sensitivitet og spesifisitet sammenlignet med konvensjonelle bildediagnostiske modaliteter (Zoi *et al.*, 2023).

Alfa (α) og beta (β) radionuklider sender ut sterk ioniserende stråling i et lite område, spesifikt for terapeutiske mål. α -emittere og β -emittere kan forårsake ønsket død av neoplastiske celler. α -emittere forårsaker ioniseringseffekter med høy tetthet som kan resultere i dobbeltrådet DNA skade. β -emittere forårsaker hovedsakelig enkeltstrengs DNA skade (Zoi *et al.*, 2023). De terapeutiske legemidlene må vise tilstrekkelig optak i svulsten, men lav konsentrasjon i det normale vevet. For terapi kan den diagnostiske nukliden erstattes med den terapeutiske β -emitterende radionukliden ^{177}Lu koblet til PSMA liganden (Zoi *et al.*, 2023).

^{225}Ac (Actinium-225) har sammenlignet med ^{177}Lu vist at strålene som avgis fra ^{225}Ac har en høyere energi, kortere rekkevidde og sterkere effekt på neoplastiske celler. Samtidig har ^{225}Ac -PSMA-617 vist fordelene av å målrette mot ethvert metastatisk vev. Dette radionuklidet har vist gode applikasjonsmuligheter for små svulster, spredte kreftformer og mikrometastaser (Ma *et al.*, 2022). ^{177}Lu har derimot en kort β -rekkevidde (vevspenetrasjon $<2\text{mm}$) som kan bidra til mindre bestråling av omkringliggende normalvev i små svulster (Mirshahvalad, Farzanefar & Abbasi., 2023).

Radionukliden Radium-223 (Ra^{223}) er en annen type α -emitter. Den imiterer kalsium og retter seg selektivt mot skjelettet der den akkumuleres i benvevet, spesielt i områder med høy

omsetning, som skjelettmetastaser. På grunn av sin korte rekkevidde kan den begrense skadene på omkringliggende normalt vev. Ra223 har vist seg å være effektiv mot metastaser som kan være en andrelinjebehandling for cancer prostatae (Norsk legemiddelhåndbok, 2021)

2.4 Teranostikk og behandlingsrelaterte bivirkninger

Forståelse av hvordan stråling påvirker normalt vev er avgjørende for pasientsikkerhet og optimal behandling. Målet med strålebehandling er å drepe de neoplastiske cellene, men friskt vev og celler påvirkes. Dette kan føre til uønskede bivirkninger og komplikasjoner (Institutt for kreftgenetikk og informatikk, 2024). Teranostikk er et fremvoksende medisinsk fagfelt som innebærer målrettet terapi, basert på identifisering og påvisning av et biologisk mål (Halserud & Revheim, 2023), men radioligander kan også påvirke normalt vev i kroppen.

2.4.1 Opplevde bivirkninger

Ved bruk av teranostikk skal det radioaktive stoffet injiseres i blodårene til pasienten. Den typiske biodistribusjonen 20 timer etter injeksjon av radionuklider viser at spyttkjertler (glandulae salivariae), nyrer (renes) og tumorlesjoner har høyest opptak av nuklidene (Kletting *et al.*, 2016). Ved bruk av en fysiologisk basert farmakokinetikk (PBPK) modell, tillates en simulering av farmakokinetikken fra forskjellige peptidmengder. Dette skjer ved bruk av generelle fysiologiske og pasientindividuelle parametere, som blir estimert basert på visuelle data fra et γ -kamera (gammakamera). Denne modellen ble tilpasset PSMA-ligander, og viste at tumor, glandulae salivariae, renes, hepar, milt (splen), mage-tarmkanalen (GI-tractus) og prostatae ble antatt å være tilgjengelige PSMA-positive vev (Kletting *et al.*, 2016).

Tidligere forskning på radionuklidbehandling med ^{177}Lu -PSMA har vist varierende bivirkninger, men av typen lavgradige. De vanligste opplevde bivirkningene rapportert var kvalme, fatigue og xerostomi. Hos pasienter som behandles med ^{225}Ac ble det rapportert om hyppig forekomst av xerostomi, og var den vanligste årsaken til seponering (Mokoala *et al.*, 2021).

2.4.2 Klinisk målbare bivirkninger

Radionuklidbehandling med ^{177}Lu -PSMA har vist varierende og lavgradige kliniske målbare bivirkninger. Tidligere forskning har vist at nefrotoksistet og hematologiske tilstander, som følge av toksisiteten til radionuklidene, er de vanligste (Mokoala *et al.*, 2021). Anemi er den vanligste

hematologiske tilstanden. Lave verdier av trombocytter og leukocytter blir også rapportert. Spyttkjerteltoksisitet med smerte, hevelse og munntørrehet er også beskrevet som følge av behandlingen (Mokoala *et al.*, 2021).

Tidligere forskning har vist at ²²⁵Ac-PSMA, sammenlignet med ¹⁷⁷Lu-PSMA, en større risiko for alvorlig toksisitet i glandulae salivariae. Hematologiske tilstander og nefrotoksisitet er også viktige behandlingsrelaterte kliniske målbare bivirkninger. Skjelettet er det vanligste stedet for metastaser ved cancer prostatae. Egenskapene til ²²⁵Ac-PSMA gjør den til et bedre middel for terapi av skjelettmetastaser. Dermed er en lavere frekvens av grad 4 hematologiske tilstander blitt rapportert. Grad 3 hematologiske tilstander var anemi (Mokoala *et al.*, 2021).

3 Metode

I dette kapittelet blir det gjort rede for metodevalg. Metode er en måte å løse problemer og komme frem til ny kunnskap. Valgt metode skal belyse forskningsspørsmålet på en best mulig måte (Dalland, 2017, s 51). I denne bacheloroppgaven er det benyttet en kvalitativ forskningsmetode. Forskningsspørsmålet er besvart gjennom en kvalitativ systematisk litteraturstudie basert på tidligere forskning innen temaet. Forskningsprosessens metodedel undersøker studiens utforming, utvalg, datainnsamling og analysemetoder. Her vil det også bli gjort etiske overveielser (Forsberg & Wengström, 2016, s. 40).

3.1 Systematisk litteraturstudie

Forskingsspørsmålet vil bli besvart gjennom en kvalitativ systematisk litteraturstudie. Den systematiske litteraturstudien innebærer en tydelig problemstilling som systematisk besvares gjennom vurdering, utvelgelse og analysing av relevant forskning. For at den systematiske litteraturstudien skal gjennomføres, skal studier av god kvalitet underbygge temaet i forskningsspørsmålet. En systematisk litteraturstudie skiller seg fra en generell litteraturstudie med hensyn til litteratursøk, kritisk vurdering og analyse av resultater (Forsberg & Wengström, 2016, s. 26-28).

Den grunnleggende arbeidsmetoden i innholdsanalyse kjennetegnes ved at forskeren systematisk og trinnvis klassifiserer dataene for lettere å identifisere mønstre og temaer. Målet er å beskrive

og kvantifisere konkrete fenomener. Ulike modeller for innholdsanalyse kan brukes for å systematisk analysere data. (Forsberg & Wengström, 2016, s 137).

3.1.1 Begrunnelse for valgt metode

Med litteraturstudie som metode er det litteraturen som har relevans for bacheloroppgavens forskningsspørsmål som undersøkes. Allerede eksisterende kunnskap fra flere artikler blir sammenstilt og dermed kan nye oppfattelser komme frem. En litteraturstudie samler, vurderer og sammenfatter kunnskap (Støren, 2010, s 17-18). Da teranostikk er relativt nytt, fant vi raskt ut av at det ikke var særlig mye forskning på temaet. Vi merket også at det kunne bli vanskelig å sammenligne studier, da studiene kunne handle om forskjellige faktorer, type cancer og radionuklider. Ut ifra dette ble det bestemt at litteraturstudie er den best egnede metoden for å besvare forskningsspørsmålet vårt. Andre forskningsmetoder ble ekskludert på bakgrunn av manglende evne til å besvare forskningsspørsmålet vårt.

3.1.2 Fremgangsmåte

Etter vi valgte temaet teranostikk gjorde vi usystematiske søk i google scholar for å få en oversikt over litteratur og forskning relatert til temaet. I det usystematiske søket fant vi igjen VISION-studien, og ut ifra denne alene bestemte vi oss for å fokusere på teranostisk behandling av cancer prostatae. Deretter startet arbeidet med å finne relevante søkeord og nøkkelord og sette dette inn i et PICO-skjema.

3.2 PIO skjema

For å studere forskningsspørsmålet kreves det fordypning og refleksjon av relevant litteratur. PICO skjema er en metode som brukes til å sette sammen søkestrategier med utgangspunkt i forskningsspørsmålet. PICO-skjema brukes til å danne et grunnlag for litteratursøket (Forsberg & Wengström, 2016, s 60 - 61). Vi så på det som hensiktsmessig å kutte ut C (Comparison) i PICO-skjemaet da vi ikke skal sammenligne noe. Dermed ble det utarbeidet et PIO-skjema. Usystematiske søk ble gjort i google scholar for å få en oversikt over tema.

Med utgangspunkt i PIO-skjemaet ble det lagt et konseptkart. Konseptkartet oppgir hvilke kategorier og engelske søkeord som er brukt i det strukturerte søket. Søk i Pubmed ble gjort ved hjelp av konseptkartet.

P (Pasient)	I (Intervention)	O (Outcome)
Prostatic neoplasm (MH, CH)	Precision Medicine (MH)	Survival Rate (MH, CH)
Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant (MH, CH)	Theranostic Nanomedicine (MH)	Soft Tissue Injuries (MH, CH)
Prostate-Specific Antigen (MH, CH)	177Lu-DKFZ-PSMA-617 (MH)	Normal tissue protection (kw)
	Radionuclide therapy (kw)	
	Theranostics (kw)	
	PSMA (kw)	

Tabell 2. PIO skjema/konseptkart. I konseptkartet oppgis også hvilke ord som er Mesh Heading (MH), Cinahl Heading (CH) og keywords (kw).

3.3 Avansert søk og utvalg

På forhånd formuleres nøkkelord som danner et grunnlag for litteratursøket (Forsberg & Wengström, 2016, s 63). Utvalgte søkeord ble oversatt til engelsk for å gi et større søkeresultat. De utvalgte engelske søkeordene som ble benyttet var *prostate neoplasm*, *theranostics*, *radionuclide therapy*, *PSMA*, *survival rate*, *normal tissue protection*. Søkeordene ble knyttet sammen med logiske søkeoperatører AND, OR og NOT for å optimalisere og tilpasse søkene (Forsberg & Wengström, 2016, s. 69).

Avanserte søk ble gjort i perioden 22 februar – 25 april 2024 i den medisinske databasen PubMed. Grunnen til at vi beskriver en lang periode med avanserte søk var at det ble hensiktsmessig å endre det endelige søket i april da det ga bedre resultater. Det ble også forsøkt søk i Cinahl, men søkene resulterte i flere ti tusen treff utenfor tema. PubMed ble benyttet ettersom det ga et hensiktsmessig antall treff på artikler rettet mot valgt tema.

Vi valgte å gjøre to systematiske søk, hvor en var for “survival rate” og den andre for “normal tissue protection”.

P (Pasient)	I (Intervention)	O (Outcome)
Prostatic neoplasms	Theranostics Radionuclide therapy PSMA	Survival rate

Tabell 3: Systematisk søk for “Survival rate”

P (Pasient)	I (Intervention)	O (Outcome)
Prostate neoplasm	Theranostics Radionuclide therapy PSMA	Normal tissue protection

Tabell 4: Systematisk søk for “Normal tissue protection”

PIO-skjemaets outcome (O) inneholder *survival rate* og *normal tissue protection* da det er dette bacheloroppgaven skal se nærmere på. Vi valgte å søke på *normal tissue protection*, da bivirkninger ikke nødvendigvis bare oppstår i prostatae. Det kan også oppstå i andre vev, og vi valgte dermed å fokusere på dette.

I de første systematiske søkene vi prøvde på knyttet vi først *survival rate* og *normal tissue protection* med OR under PIO skjemaets outcome, som resulterte i mange ti tusen treff utenfor tema. Deretter prøvde vi å knytte *survival rate* og *normal tissue protection* med AND som i et PIOO skjema, som resulterte i for få treff, som i tillegg var irrelevante. Vi så det derfor som hensiktsmessig å gjøre to systematiske søk med samme søkestreng, men med forskjellig outcome. Vi så på dette som et godt argument til å søke to forskjellige søk, men knytte det inn i samme flytskjema (se figur 2).

3.4 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Inklusjon- og eksklusjonskriteriene er satt opp som krav til litteratursøket. Kriteriene avgrensar søket slik at relevante vitenskapelige artikler innhentes (Støren, 2010, s 35).

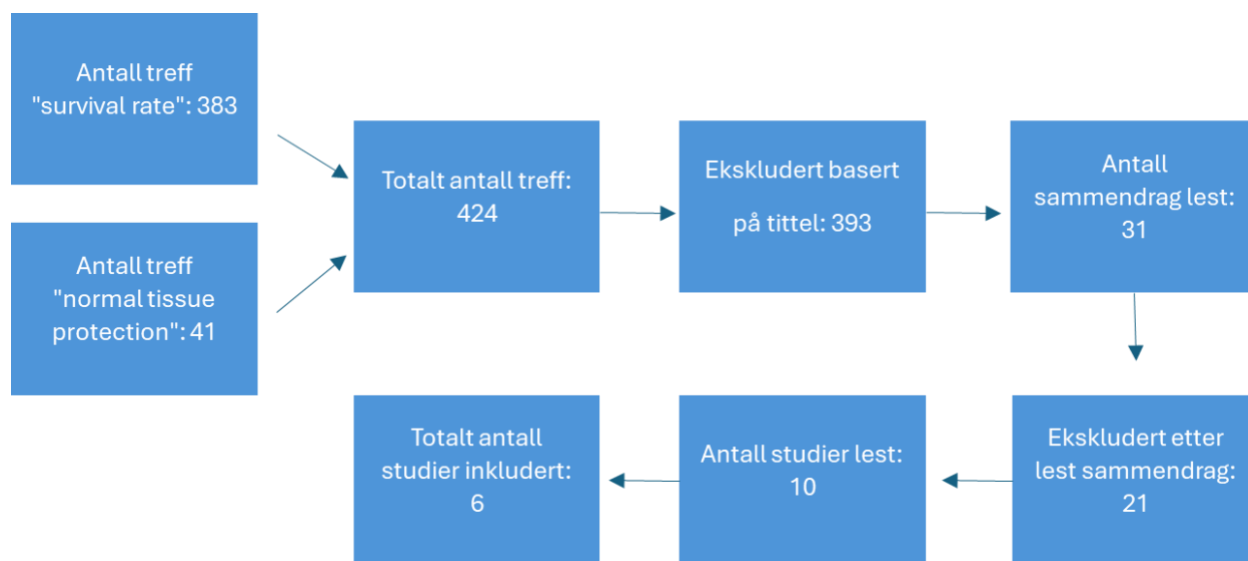
Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Artikkelen handler om cancer prostatae – avansert PSMA-positiv metastatisk kastrasjonsresistent prostatae cancer	Artikkelen handler ikke om cancer prostatae - avansert PSMA-positiv metastatisk kastrasjonsresistent prostatae cancer
Deltakere i studiene er menn over 18 år	Deltakere i studiene er ikke menn og er under 18 år
Artikkelen er utgitt mellom 2013 og 2024	Artikkelen ble utgitt før 2013
Artikkelen inneholder resultater om, skåning av normalvev/skade på omkringliggende vev, og/eller overlevelse	Artikkelen inneholder resultater av andre variabler
Artikkelen er skrevet på norsk og engelsk	Artikkelen er skrevet på et annet språk
Artikkelen er publisert med fulltekst tilgjengelig	Artikkelen er publisert med begrensninger i teksten, eller kun deler av teksten er publisert
Artikkelen er tilgjengelig som et gratis alternativ	Artikkelen er ikke tilgjengelig som et gratis alternativ
Artikkelen er fagfelleurdert	Artikkelen er ikke fagfelleurdert

Tabell 5: Inklusjon og eksklusjons kriterier.

Det ble bestemt at det skulle benyttes artikler fra 2013 til 2024 da temaet i bacheloroppgaven er relativt nytt. Resultatene skulle være publisert på norsk eller engelsk. Dette ble valgt for å skaffe gode resultater og å unngå mistolkning av resultat ved oversettelse. I tillegg ble det bestemt å ikke spesifisere hvilke land studiene skulle være fra. Dette var på grunn av at teranostikk er en ny behandlingsmetode, og dermed visste vi ikke hvilke land som verken har implementert metoden eller som forsker på den. Vi fikk dermed et bedre treff hvis vi inkluderte alle land. Studier som kun er publisert uten fulltekst tilgjengelig ble ekskludert, ettersom besvarelsen er avhengig av tilgang til hele artikkelen.

3.5 Flytskjema

Flytskjema viser blant annet antall treff i database, ekskluderte studier, studier lest i fulltekst og antall studier inkludert i oppgaven. Flytskjema inkluderer søk gjennomført i PubMed. Totalt ble 31 sammendrag lest, hvor 21 studier ble ekskludert på sammendrag. Deretter ble 10 studier lest, og seks studier ble inkludert.



Figur 2: flytskjema.

I denne bacheloroppgaven skal vi se nærmere på total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger. Vi startet med å søke etter studier om overlevelse, og fant flere relevante og aktuelle studier til oppgaven. Deretter gjorde vi søk om innvirkning på normalvev, men vi oppdaget raskt at dette ikke ga oss noen nye relevante studier, da behandlingsrelaterte bivirkninger allerede var omtalt i noen av studiene fra søket om overlevelse. Derfor valgte vi å ekskludere alle artiklene fra søket om innvirkning på normalvev.

3.6 Kritikk og kvalitetsvurdering av utvalgte studier

For å kritisk vurdere den metodiske kvaliteten i artiklene ble det brukt fem generelle overordnede spørsmål fra Helsebiblioteket. Spørsmålene handler om artikkelen har en klart formulert problemstilling og om designet er egnet til å svare på problemstillingen. De neste spørsmålene handlet om resultatene. Hva er resultatene? Er resultatene til å stole på? Kan resultatene brukes i

denne bacheloroppgaven? Spørsmålene ble benyttet systematisk for å kontrollere at utvalgte studier er gyldige, av god kvalitet, har et resultat å stole på og har en overførbarhet (Helsebiblioteket, 2018). I denne bacheloroppgaven er artikler som er fagfellevurderte benyttet som en kvalitetssikring av litteratur. Upartiske anonyme eksperter innenfor fagfeltet vurderer artiklene grundig og herunder forskningens originalitet og kvalitet. Om artikkelen blir vurdert som fagfellevurdert av eksperter sendes den til publisering hos et tidsskrift (Utdanningsforskning, 2016). PubMed er en medisinsk database anbefalt av NTNU universitetsbiblioteks fagside for medisin og helse. Databasen ble brukt for å sikre kvalitet på de utvalgte studiene, som inkluderer at mesteparten av studier publisert her er fagfellevurdert.

3.7 Analyse

For å analysere innsamlet data er Malterud sin systematiske tekstkondensering valgt som analysemetode. Analysen gjennomføres i fire trinn (Malterud, 2011, s 96-97). Ut ifra trinnene i systematisk tekstkondensering, mener vi den er egnet som analysemetode for vår litteraturstudie.

Første trinn er å bli kjent og lese gjennom studiene, formålet er å danne et helhetsinntrykk. Deretter skal vi avdekke hva i teksten som kan fortelle oss noe om tema (Malterud, 2011, s 98-99). I første trinn leste vi gjennom de utvalgte studiene hver for oss, og diskuterte hva som kan fortelle oss noe om tema. Vi kom frem til to overordnet tema; total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger.

I trinn to skilles relevant tekst fra irrelevant tekst. Teksten sorteres fra temaer til koder som kan brukes til å belyse forskningsspørsmålet (Malterud, 2011, s 100-101). I dette trinnet brukte vi verktøy som markeringstusj, for å skille ut relevant tekst hver for oss. Deretter ble den markerte teksten sammenlignet og diskutert om den var relevant for forskningsspørsmålet vårt. Videre sorterte vi teksten ved å identifisere meningsbærende enheter i temaene vi kom frem til i første trinn.

Det tredje trinnet skal systematisk hente ut innhold av den sorterte teksten. Dette kalles kondensering, og vi skal kode de meningsbærende enhetene (Malterud, 2011, s 104-105). I dette trinnet hentet vi ut innholdet fra den sorterte teksten og skrev det ned i egne dokumenter. Dette vil være et utgangspunkt for resultatpresentasjonen. Her bestemte vi oss for subgrupper innenfor prediktorer for total overlevelse; PSA-respons, baseline Hb, ALP og ECOG-status.

I siste trinn sammenfattes innholdet som skal danne grunnlaget for resultatdelen i oppgaven. Vi skal formidle til leseren hva materialet vårt kan fortelle oss om forskningsspørsmålet (Malterud, 2011, s 107). I det siste trinnet satte vi sammen temaene til en sammenhengende tekst hvor temaene var; total overlevelse, prediktorer for total overlevelse som innebærer PSA-respons, Hb, ALP, ECOG og behandlingsrelaterte bivirkninger. Vi grupperte temaene i avsnitt under overskriftene; total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger, hvor de ulike prediktorene blir presentert under total overlevelse da de har en innvirkning på overlevelseshraten.

3.8 Ethiske betraktninger

Det skal gjøres etiske betraktninger av studiene som benyttes i den systematiske litteraturstudien, for å sikre at de er utført på en etisk forsvarlig måte. Det er viktig å velge studier som har fått tillatelse fra en etisk komite eller studier som er nøye etisk betraktet. Artikler som inngår i den systematiske litteraturstudien, skal rapporteres og arkiveres på en sikker måte. Resultater fra ulike studier som støtter og ikke støtter hypotesen skal presenteres (Forsberg & Wengström, 2016, s 59).

4 Resultat

I dette kapitlet blir resultatene fra de utvalgte studiene presentert. I første del blir hver studie presentert i tabeller, da dette gir en ryddig og oversiktlig fremvisning av studiene. Deretter kommer en sammenfatning av resultater fra studiene, hvor resultatene er delt opp i hovedkategoriene; total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger. Dette er gjort for å presentere resultatene på en oversiktlig måte. Ut ifra de to systematiske søkene som ble gjort, er 6 studier inkludert.

4.1 Presentasjon av utvalgte studier

Studie 1	<i>Real-world Outcomes and Factors Predicting Survival and Completion of Radium 223 in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer</i>
Forfatter(e)	Parikh, S. <i>et al.</i> (2018)
Tidsskrift	Clinical Oncology
Land	UK
Hensikt	Undersøke faktorer som kan prediktere overlevelse og gjennomføring av mCRPC pasienter behandlet med radium 223 (223Ra).
Nøkkelbegrep	Metastatic castrate-resistant prostate cancer, neutrophil-to-lymphocyte ratio, overall survival, Ra223
Studiedesign	Regional multisenter, retrospektiv kohortstudie av 189 menn som gjennomgikk 223Ra behandling for mCRPC. Kohorten ble delt inn i to grupper: de som fullførte 1-4 sykluser (70 pasienter) og de som fullførte 5-6 sykluser (119 pasienter) med 223Ra.
Resultat	Pasienter i gruppe 5-6 sykluser hadde en betydelig lengre median overlevelse (18,6 måneder) sammenlignet med pasienter i gruppe 1-4 sykluser (4,5 måneder). 115 av 189 (61%) døde i løpet av studieperioden, mens 74 (39%) var fortsatt i live på analysetidspunkt. En betydelig høyere andel pasienter i gruppe 1-4 (94%) døde sammenlignet med gruppe 5-6 (41%). Økende alder, fullføring av 1-4 sykluser, dårligere PSA-respons og ECOG, lavere baseline Hb og høyere baseline PSA og ALP var assosiert med dårligere overlevelse.
Konklusjon	Yngre alder, fullføring av 5-6 sykluser med 223Ra og lavere nivåer av ALP er prediktorer for forlenget total overlevelse. God ECOG, høyere nivåer av Hb ved baseline kan forutse fullføringen av 5-6 sykluser.
Relevans	Studien tar for seg viktige prognostiske faktorer som gir innsikt i effekten av 223Ra behandling. Den inneholder statistikk som kan sammenlignes med andre studier.

Tabell 6: Studie 1

Studie 2	<i>Factors affecting overall survival and progression-free survival in patients with metastatic castration resistant prostate cancer received 177Lu PSMA I&T therapy</i>
Forfatter(e)	Bülbül, O. <i>et al.</i> (2020)
Tidsskrift	Hellenic Journal of Nuclear Medicine
Land	Tyrkia
Hensikt	Undersøke effektiviteten av 177Lu-PSMA-terapi og identifisere faktorer som påvirker total overlevelse hos pasienter med mCRPC. Identifisere pasienter som kan ha nytte av behandling.
Nøkkelbegrep	177Lu-PSMA, Overall survival, Progression-free survival, radionuclide therapy
Studiedesign	Prospektiv kohortstudie med 45 mCRPC pasienter behandlet med 177Lu-PSMA. Alle pasienter hadde tidligere blitt behandlet med minst en runde med kjemoterapi og minst en runde med androgent medikament, og overvåket biokjemisk eller radiologisk.
Resultat	Pasienter med en PSA-nedgang på $\geq 50\%$ etter første syklus hadde betydelig lengre overlevelse (21,8 måneder) sammenlignet med de som ikke oppnådde en slik nedgang (13,7 måneder). Pasienter med en økt PSA hadde en betydelig kortere total overlevelse (8,7 måneder). Hb og ALP kunne påvirke overlevelse.
Konklusjon	Pasienter som kan ha nytte av radioligandterapi er de som oppnår en viss grad eller $\geq 50\%$ nedgang i PSA etter første behandlingssyklus. ALP $< 120\text{U/L}$ er assosiert med lengre overlevelse. Hb $> 13\text{g/dL}$ eller $10,8\text{g/dL}$ er assosiert med lengre total overlevelse. Økning i PSA på $\geq 25\%$ er forbundet med kortere total overlevelse.
Relevans	Studien tar for seg viktige prognostiske faktorer som gir innsikt i effekten av 177Lu-PSMA terapi. Den inneholder statistikk som kan sammenlignes med andre studier.

Tabell 7: Studie 2

Studie 3	<i>Predictors of Overall and Disease-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Receiving 225Ac-PSMA-617 Radioligand Therapy</i>
Forfatter(e)	Sathekge, M. <i>et al.</i> (2020)
Tidsskrift	Journal of Nuclear Medicine
Land	Tyskland
Hensikt	Identifisere variabler ved 73 mCRPC pasienter som er prediktive for total overlevelse og etter behandling med 225Ac-PSMA-617.
Nøkkelbegrep	Prostate carcinoma, 225Ac, PSMA, radioligand therapy, PSA response
Studiedesign	En retrospektiv studie, hvor variabler for total overlevelse ved bruk av 225Ac-PSMA-617 blir rapportert.
Resultat	Estimert median total overlevelse var 18 måneder. Etter behandling hadde 51 pasienter (70%) en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$, og 60 pasienter (82%) hadde en PSA-nedgang. Faktorer assosiert med total overlevelse inkluderte baseline PSA, en PSA-reduksjon, PSA-reduksjon $\geq 50\%$, Hb-nivå, tidligere kjemoterapi og tidligere strålebehandling. Estimert total overlevelse var 20,1 måneder for pasienter med en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$. Ved oppfølging ble sykdomsprogresjon observert hos 23 pasienter.
Konklusjon	En PSA-reduksjon $\geq 50\%$ etter behandling med 225Ac-PSMA-617 var signifikant assosiert med total overlevelse.
Relevans	Studien inneholder statistikk om total overlevelse ved bruk av 225Ac-PSMA-617 til behandling av cancer prostatae pasienter, som kan benyttes til sammenligning av de andre studiene.

Tabell 8: Studie 3

Studie 4	<i>Efficacy and safety of 225Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients</i>
Forfatter(e)	Yadav, M.P. <i>et al.</i> (2020)
Tidsskrift	National Library of Medicine
Land	USA
Hensikt	Hensikten med denne studien var å vurdere den terapeutiske effekten av 225Ac-PSMA-617 målrettet terapi med α -emittere (TAT) hos mCRPC-pasienter under virkelige forhold.
Nøkkelbegrep	<i>225Ac-PSMA-617 therapy, Targeted alpha therapy, mCRPC, efficacy, safety, salvage treatment</i>
Studiedesign	En prospektiv studie, som inkluderte 28 pasienter med mCRPC som enten var refraktære mot 177Lu-PSMA-617 radioligandterapi (RLT) eller som ikke mottok tidligere 177Lu-PSMA-617 radioligandterapi.
Resultat	Etter den første syklusen med 225Ac-PSMA-617 terapi opplevde 25 av 28 pasienter (89%) enhver PSA-nedgang, og 7 pasienter (25%) viste en PSA-nedgang på $\geq 50\%$ etter første syklus. 2 av 28 pasienter (7%) viste derimot en økning i PSA nivåene på $>25\%$ sammenlignet med baseline serum PSA-verdi. På sluttidspunktet av oppfølgingen viste 22 av 28 pasienter (78,6%) enhver PSA-nedgang, og blant dem viste 11 av 28 pasienter (39%) en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$. Den vanligste bivirkningen av behandlingen var forbigående fatigue grad I/II hos 50% av pasientene, etterfulgt av munntørrhet hos 29% av pasientene som opplevde grad I/II. Grad III anemi ble rapportert hos én pasient. Nefrotoksisitet var begrenset til grad I.
Konklusjon	Studien konkluderte med at 225Ac-PSMA-617 terapi med α -emitter viste lovende sykdomskontrollrate, og lave behandlingsrelaterte bivirkninger.
Relevans	Studien inneholder statistikk om overlevelse og bivirkninger ved bruk av 225Ac-PSMA-617 til behandling av mCRPC, som kan benyttes til sammenligning av de andre studiene.

Tabell 9: Studie 4

Studie 5	<i>Long-term outcome of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in heavily pre-treated metastatic castration-resistant prostate cancer patients</i>
Forfatter(e)	Yadav, M.P. <i>et al.</i> (2021)
Tidsskrift	National Library of Medicine
Land	USA
Hensikt	Undersøke langsiktig resultat av mCRPC pasienter behandlet med 177Lu-PSMA-617 og identifisere de prognostiske faktorene knyttet til overlevelse.
Nøkkelbegrep	<i>Ingen</i>
Studiedesign	Prospektiv, randomisert kontrollert studie med 121 kvalifiserte mCRPC-pasienter (median alder 67 år). Pasientene fikk median 3 sykluser med 177Lu-PSMA-617 radioligandterapi med 6 til 12 ukers intervaller.
Resultat	Median total overlevelse var 16 måneder. En PSA-reduksjon og PSA-reduksjon $\geq 50\%$ ble oppnådd hos henholdsvis hos 73% og 61% av pasientene. Faktorer assosiert med redusert total overlevelse inkluderte manglende $\geq 50\%$ PSA-nedgang og pasienter gjennomgått omfattende forbehandling. Bivirkningene inkluderte tretthet (34,7%), kvalme (33%) og munntørrhet (24,7%).
Konklusjon	Behandling med 177Lu-PSMA-617 radioligandterapi resulterte i kortsiktige sikkerhet og effektivitets resultater, inkludert høye responsrater, forlenget total overlevelse, forbedret livskvalitet og lave behandlingsrelaterte bivirkninger.
Relevans	Studien belyser prognostiske faktorer, klinisk respons og vurdering av bivirkninger, og inneholder statistikk som kan sammenlignes med andre studier.

Tabell 10: Studie 5

Studie 6	<i>Prediction of response and survival after standardized treatment with 7400 MBq 177Lu-PSMA-617 every 4 weeks in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer</i>
Forfatter(e)	Rasul, S. <i>et al.</i> (2021)
Tidsskrift	National Library of Medicine
Land	Østerrike
Hensikt	Søke etter kliniske faktorer som var i stand til å forutsi respons og overlevelse ved 177Lu-PSMA-617 terapi i en homogen gruppe pasienter, som alle fikk 7400 MBq hver 4. uke.
Nøkkelbegrep	PSMA-RLT, mCRPC, Response prediction, Survival prediction, PSA
Studiedesign	En retrospektiv analyse av data til 61 mCRPC-pasienter som mottok PSMA radioligand terapi. Respons på terapi var basert på PSA-nivåene målt 1 måned etter at pasientene hadde gjennomgått 3 sykluser.
Resultat	PSA-nivået målt en måned etter den tredje syklusen med PSMA-radioligandterapi viste seg å være betydelig lavere sammenlignet med nivået før behandlingen startet. Totalt viste 80,3% av pasientene en terapierespons i form av en PSA-nedgang. Blant disse viste 59% en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$ og 34% viste en enda større reduksjon på $\geq 80\%$. Imidlertid viste 19,7% av pasientene en økning eller ingen endringer i PSA-nivåene. Det ble observert at pasienter med høyere baseline Hb-nivåer levde signifikant lengre sammenlignet med de med lavere baseline nivåer.
Konklusjon	Baseline Hb-nivåer var en betydelig prediktor for både terapierespons og overlevelse. Effektiviteten av behandling ble begrenset med lavere baseline nivåer av Hb.
Relevans	Studien inneholder statistikk om overlevelse og faktorer som er i stand til å forutsi respons på overlevelse ved PSMA radioligandterapi, og sammenligne med andre studier.

Tabell 11: Studie 6

4.2 Sammenfatning av resultater

Hovedfunnene som ble hentet ut fra de ulike studiene er blitt sortert inn i to hovedkategorier. I denne delen av resultatkapittelet presenteres resultatene under hovedkategoriene; *total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger*.

4.2.1 Total overlevelse

Studie	Pasienter inkludert i studie	Median antall behandlings sykluser i studie	Type radio-nuklid i studie	Median total overlevelse i måneder (mnd)	Median total overlevelse med en PSA-respons på $\geq 50\%$ (mnd)	Median total overlevelse med en PSA-respons på $< 50\%$ (mnd)	Median total overlevelse med en PSA-øking på $> 25\%$ (mnd)	Hb som prediktor for forlenget total overlevelse *	ALP som prediktor for forlenget overlevelse **	ECOG ytelsesstatus på pasienter i studie
Parikh <i>et al.</i> (2018)	70 subgruppe 1 119 subgruppe 2	1-4 subgruppe 1 5-6 subgruppe 2	Radium-223	10,5	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Høyere Hb-nivåer	Lavere ALP-nivåer	0-2
Bülbül <i>et al.</i> (2020)	45	3	177Lu-PSMA-617	17,1	21,8	13,7	8,7	Hb > 13 g/dl	ALP < 120 U/L	Ikke undersøkt
Sathekge <i>et al.</i> (2020)	73	3	225Ac-PSMA-617	18	20,1	10,5	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	0-3
Yadav <i>et al.</i> (2020)	28	3	225Ac-PSMA-617	17	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	8,5	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	1-4
Yadav <i>et al.</i> (2021)	121	3	177Lu-PSMA-617	16	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	0-3
Rasul <i>et al.</i> (2021)	61	3	177Lu-PSMA-617	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt	Normale Hb-nivåer	Ikke undersøkt	0-2

Tabell 12: En sammenfatning av faktorer belyst i studiene.

*Normale Hb-nivåer i blodet 13,4 – 17g/dL.

**Normale ALP-nivåer 35 – 105U/L.

Pasientene i studien til Bülbül *et al.* (2020) som responderte med en PSA-reduksjon $\geq 50\%$ etter første syklus hadde en betydelig lengre overlevelse sammenlignet med de som ikke hadde lik PSA-respons. Pasienter som opplevde en økning i PSA på $\geq 25\%$ etter første syklus, hadde en betydelig kortere total overlevelse (Bülbül *et al.*, 2020). Pasienter med Hb-nivå over 13 g/dl, som er innenfor normale verdier, hadde en betydelig lengre total overlevelse på 32,7 måneder. Til sammenligning hadde anemiske pasienter en overlevelse på 13,8 måneder. Pasienter med en lavere ALP hadde en lengre total overlevelse på 23,7 måneder sammenlignet med de med en høyere ALP, som hadde en overlevelse på 11,7 måneder (Bülbül *et al.*, 2020).

I studien til Sathekge *et al.* (2020) hadde 51 pasienter (70%) en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$. Resultatene fra PSMA PET-bilder viste at 21 pasienter hadde negative resultater, noe som indikerer at opptaket av PSMA var lik sammenlignet med den normale bakgrunnsaktiviteten i blodet. Eneste prediktoren for økt total overlevelse var en oppnådd PSA-reduksjon på $\geq 50\%$ (Sathekge *et al.*, 2020).

I studien til Yadav *et al.* (2020) viste 22 pasienter en PSA-reduksjon, hvor 39% av disse opplevde en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$. 72% av pasientene hadde en ECOG på ≥ 3 . En PSA-økning på $> 25\%$ var assosiert med dårligere total overlevelse. Ved PET-scan viste 14 pasienter en form for molekulære sykdomskontroll, hvor 2 av dem opplevde komplett molekulær respons, som indikerer fravær av kreftceller på molekulært nivå. En subgruppeanalyse viser at 5 av de 13 pasientene som tidligere hadde mottatt ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandling oppnådde en molekulær respons (Yadav *et al.*, 2020).

Studien til Yadav *et al.* (2021) viser at en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$ var en viktig prediktor for forlenget total overlevelse. En univariat analyse viste også at pasienter med en ECOG status på ≤ 2 var assosiert med forlenget total overlevelse. Resultatene fra den multivariate analysen indikerte at pasienter som mottok viderebehandling etter ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-behandling, opplevde en betydelig forlenget total overlevelse (Yadav *et al.*, 2021).

Studien til Rasul *et al.* (2021) viser at pasienter med høyere baseline Hb-nivåer levde lengre sammenlignet med pasienter med reduserte baseline Hb-nivåer. Av pasientene viste 80,3% en terapierespons, med betydelige reduksjoner i PSA-nivåer (Rasul *et al.*, 2021).

Pasientene i *subgruppe 1* i studien av Parikh *et al.* (2018) hadde en betydelig lengre median total overlevelse på 18,6 måneder sammenlignet med pasienter i *subgruppe 2*, som hadde en median total overlevelse på 4,5 måneder. Prediktorer knyttet til total overlevelse i studien var antall sykluser og baseline ALP. PSA-respons reflekterte ikke responsen på behandlingen. En høyere baseline ALP var assosiert med dårlig prognose. Studien viser at pasienter med dårligere baseline ECOG-status hadde dårligere overlevelse. Bedre ECOG-status og høyere Hb-nivåer viste seg å være prediktorer for å fullføre behandlingssyklusene. Ved å se på pasientene som deltok, ble det observert at *subgruppe 1* hadde flere pasienter med dårligere ECOG-status sammenlignet med *subgruppe 2* (Parikh *et al.*, 2018).

4.2.2 Behandlingsrelaterte bivirkninger

4.2.2.1 Opplevde bivirkninger

Studie	Radionuklider	Fatigue	Munntørrhet	Kvalme	Diaré
Sathekge <i>et al.</i> (2020)	225Ac-PSMA-617	Ikke undersøkt	85%	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt
Yadav <i>et al.</i> (2020)	225Ac-PSMA-617	50%	29%	Ikke undersøkt	Ikke undersøkt
Yadav <i>et al.</i> (2021)	177Lu-PSMA-617	34,7%	24,7%	33%	14%

Tabell 13: Forekomsten av de vanligste opplevde bivirkningene

Bivirkninger og komplikasjoner knyttet til behandling med 225Ac-PSMA-617 blir rapportert i studien til Sathekge *et al.* (2020). Den vanligste bivirkningen som forekom i denne studien var munntørrhet, hvor 85% av de 73 inkluderte pasientene opplevde grad I eller II av munntørrhet. Ingen opplevde derimot grad III av denne bivirkningen (Sathekge *et al.*, 2020).

I studien til Yadav *et al.* (2020) gjennomførte de en sammenligning av effekten av 225Ac-PSMA-617 α -terapi mellom pasienter som er 177Lu-PSMA-617 refraktære, og pasienter som ikke har fått en slik behandling tidligere. Resultatene fra studien viste at det ble observert en signifikant høyere biokjemisk respons og marginalt høyere tumorresponsrater, hos pasientene som ikke mottok tidligere behandling med 177Lu-PSMA-617 (Yadav *et al.*, 2020). Denne

studien rapporterer at den van vanligste opplevde bivirkningen som forekom fra 225Ac-PSMA var fatigue, og ble rapportert hos 50% av pasientene som deltok i studien. I tillegg opplevde 29% av pasientene grad I/II av munntørrhet (Yadav *et al.*, 2020).

Yadav *et al.* (2021) tar for seg den langsiktige terapeutiske effekten knyttet til behandling med 177Lu-PSMA-617. Resultatene fra studien viste at den vanligste bivirkningen var grad I/II fatigue som opptrådte hos 42 av 121 pasienter. I tillegg rapporterte studien at 33% av de inkluderte pasientene opplevde kvalme og 24,7% opplevde munntørrhet. Andre bivirkninger som ble rapportert var diaré, som ble rapportert hos 14% av pasientene (Yadav *et al.*, 2021).

I studien til Sathekge *et al.* (2020) er det ikke undersøkt opplevde bivirkninger som fatigue, kvalme og diaré, og det finnes derfor ikke data om dette (Sathekge *et al.*, 2020). I tillegg er det ikke rapportert om kvalme og diaré i studien til Yadav *et al.* (2020), og finnes derfor ikke data om dette (Yadav *et al.*, 2020).

4.2.2.2 Klinisk målbare bivirkninger

Studie	Radionuklider	Anemi	Nefrotoksisitet	Benmargstoksisitet
Sathekge <i>et al.</i> (2020)	225Ac-PSMA-617	37%	Nyresvikt: 32%	Ikke undersøkt
Yadav <i>et al.</i> (2020)	225Ac-PSMA-617	1 pasient med grad III	Begrenset til grad I	Forekom, men ikke tallfestet
Yadav <i>et al.</i> (2021)	177Lu-PSMA-617	3 pasienter med grad III	Nyresvikt økte fra grad I til II hos 2 pasienter	Ikke undersøkt

Tabell 14: Forekomsten av de vanligste klinisk målbare bivirkningene

I studien til Sathekge *et al.* (2020) rapporterte de at nefrotoksisitet og hemotoksisitet forekom. Den vanligste hematologiske tilstanden som ble observert var anemi, og ble observert hos 37% av pasientene som deltok i studien (22 pasienter med grad I eller II og 5 pasienter med grad III). Enhver grad av nyresvikt som følge av behandlingen ble sett hos 32% av pasientene som deltok i studien (18 pasienter med grad I eller II, 3 pasienter med grad III, og 2 pasienter med grad IV) (Sathekge *et al.*, 2020).

Yadav *et al.* (2020) rapporterer i studien at én pasient opplevde grad III anemi. Nefrotoksisitet var begrenset til grad I hos pasientene som opplevde dette (Yadav *et al.*, 2020).

Benmargstoksisitet forekom også hos noen av pasientene, men dette kan begrunnes med at 96% av de inkluderte pasientene i studien hadde skjelettmetastaser. Den underliggende årsaken til toksisiteten kan være strålingsindusert eller iboende pancytopeni som igjen er forårsaket av progresjon av skjelettmetastaser (Yadav *et al.*, 2020).

I studien til Yadav *et al.* (2021) ble anemi observert som grad III hos tre av pasientene. To pasienter økte fra allerede grad I nyretoksisitet til grad II toksisitet. Derimot ble det ikke observert noen høyere grad av toksisiteten (Yadav *et al.*, 2021).

I studiene Sathekge *et al.* (2020) og Yadav *et al.* (2021) undersøkes ikke benmargstoksisitet, og det finnes derfor ikke data på dette (Sathekge *et al.*, 2020; Yadav *et al.*, 2021). I studien til Yadav *et al.* (2020) viser de til at benmargstoksisitet forekom hos noen av pasientene, men de viser ikke til tallfestede resultater (Yadav *et al.*, 2020).

5 Diskusjon

Diskusjonskapittelet har vi valgt å dele i to deler: resultatdiskusjon og metodekritikk.

Resultatdiskusjonen vil gå ut på å diskutere resultatene fra forrige kapittel opp mot teorikapittelet. Her tar vi for oss de to hovedkategoriene; *total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger*. Videre skal vi diskutere bruken av litteraturstudie som metode, og denne delen inneholder en kritisk vurdering av metoden.

5.1 Total overlevelse

Teranostikk virker ved at et PSMA ligand blir festet sammen med en radioaktiv isotop, og deretter blir injisert i pasienten. Radioligandet binder seg selektivt til PSMA-reseptorer på cancer prostatae celler og går inn i cellen via endocytose. Deretter ødelegges de neoplastiske cellene selektivt (Jeyamogan, Khan & Siddiqui., 2021, s. 135). Ved å ødelegge de neoplastiske cellene kan behandlede pasienter vise en PSA-reduksjon, noe som er forenelig med resultatene i oppgaven. Studiene til Bülbül *et al.* (2020), Sathekge *et al.* (2020) og Yadav *et al.* (2020) viser forskjell i median ved total overlevelse i sammenheng med PSA-respons. Median total overlevelse med en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$ viser seg å være betydelig lengre, sammenlignet

med en mindre PSA-reduksjon, eller en økning i PSA-nivå. Dette mønsteret er tydelig dokumentert i *Tabell 12*. Disse funnene tyder på at PSA, som en biomarkør, fremstår som en viktig faktor når man skal vurdere prognosen for pasienter med mCRPC. Dette understrekes av studiene til Bülbül *et al.* (2020), Sathekge *et al.* (2020) og Rasul *et al.* (2021) hvor alle har en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$, som en betydningsfull prediktor for forlenget overlevelse (Bülbül *et al.*, 2020; Sathekge *et al.*, 2020; Rasul *et al.*, 2021). Årsaken til at det oppstår en PSA-reduksjon etter en behandling med radionuklider, kan anses som at er på grunn av skadene som oppstår i cellen. Både α - og β -emittere skader DNA i cellen, som igjen kan føre til apoptose og dermed PSA-reduksjon.

Resultatene fra studiene viser en sammenheng mellom behandlingsrespons og total overlevelse hos pasienter med mCRPC. Med unntak av Rasul *et al.* (2021) som ikke oppgir median total overlevelse, viser alle studier relativt like resultat. Studien av Parikh *et al.* (2018) skiller seg noe ut med en lavere median total overlevelse på 10,5 måneder. Det er viktig å legge merke til at det er betydelig forskjell i median total overlevelse mellom de to subgruppene i studien. Dette grunnet pasienter i *subgruppe 2* hadde en betydelig lengre median total overlevelse, sammenlignet med pasienter i *subgruppe 1*. Dette anses som en fullføring av behandlingssykluser har en avgjørende effekt på den totale overlevelsen, ved at flere neoplastiske celler får skader som kan indusere apoptose.

I teorikapittelet blir forskjellen på α -emittere og β -emittere beskrevet. Her blir det også beskrevet at ^{225}Ac har vist en gunstig respons hos ikke responderende på ^{177}Lu -PSMA-617 terapi (Zoi *et al.*, 2023). Studien til Yadav *et al.* (2020) støtter dette og viser at 5 av de 13 pasientene som tidligere hadde mottatt ^{177}Lu -PSMA-617 uten behandlingsrespons, oppnådde en molekylær respons. Dermed fikk pasientene lengre total overlevelse etter behandling med ^{225}Ac -PSMA (Yadav *et al.*, 2020). Dette kan antas å være fordi α -emitteren ^{225}Ac gir større skade på DNA, og dermed kan resultere i en sterkere behandlingsrespons. Dette kan være fordi skaden som skjer på DNA i cellen fører til apoptose, og at flere celler dør. Hos pasienter som ikke har respondert på β -emittere, kan en overgang til α -emittere anta å gi en ny mulighet for behandlingssuksess.

Hb-nivå har vist seg å være en prediktiv faktor for total overlevelse. Studiene av Bülbül *et al.* (2020) og Rasul *et al.* (2021) viser at pasienter med normale baseline Hb-nivåer gir lengre total

overlevelse sammenlignet med pasienter med reduserte nivåer (Bülbül *et al.*, 2020; Rasul *et al.*, 2021). Studien av Parikh *et al.* (2018) viser også at høyere Hb-nivå er en nyttig prediktor for å vurdere om pasienten vil kunne fullføre behandlingsforløpet med Ra223 (Parikh *et al.*, 2018). Som beskrevet i teorikapittelet er Hb-nivå en enkel indikator på pasientens generelle helse (Norsk helseinformatikk, 2021). Funnene fra studiene kan tolkes som at pasienter med et normalt Hb-nivå generelt har en bedre helsetilstand og evne til å tåle behandlingen bedre, og dermed gir lengre total overlevelse. Dette understreker betydningen av å vurdere pasientens helsestatus i en prognostisk vurdering.

I studien av Parikh *et al.* (2018) var PSA-nivået hos de fleste pasientene økende etter behandling. 223Ra retter seg mot områder med skjelettmetastaser, som oppstår ved cancer prostatae, dermed var ALP en markør for sykdomsrespons i denne studien. En høyere baseline ALP var assosiert med dårligere total overlevelse (Parikh *et al.*, 2018). Dette viser at selv om PSA-nivåer kan være høye, kan pasientenes tilstand likevel forbedres eller stabiliseres ved behandlingen. En lignende trend vises også i studien av Bülbül *et al.* (2020), hvor ALP var en faktor som påvirker overlevelsen. Pasienter med ALP <120 U/L hadde lengre overlevelse sammenlignet med de som hadde ALP >120 U/L (Bülbül *et al.*, 2020). Dette viser at ALP kan være en viktig biomarkør selv ved behandling med andre radioligander som 225Ac og 177Lu. Det kan anses å være viktig å identifisere biomarkører som ALP for å forutsi prognose og behandlingsrespons.

Det er viktig å legge merke til andre faktorer som også kan bidra til behandlingsresponsen, som ECOG. Dette har en sammenheng med total overlevelse. Pasientene med en ECOG-status på ≤ 2 har vist seg i studien til Yadav *et al.* (2021) å være betydelig assosiert med en forlenget total overlevelse (Yadav *et al.*, 2021). Dette støttes av studien til Parikh *et al.* (2018) som også viser at en bedre ECOG-status er en nyttig prediktor for å vurdere om pasienten ville kunne fullføre behandlingsforløpet, som var betydelig assosiert med en lengre total overlevelse (Parikh *et al.*, 2018). Dette kan anses som at friskere pasienter har en bedre prognose, og at pasientene er friske nok til å fullføre alle behandlingssyklusene. Hele 72% av de inkluderte pasientene i studien av Yadav *et al.* (2020) hadde en høy ECOG på ≥ 3 . Til tross for den dårlige ECOG statusen viste oppfølging at 50% av alle inkluderte pasienter en molekylær sykdomskontroll (Yadav *et al.*, 2020). Dette viser at selv med en dårlig ECOG-status, kan det være mulig for noen pasienter å

oppnå gunstige resultater. Årsaken til dette kan være at alle pasienter er forskjellige og kan reagere ulikt på behandling.

5.2 Behandlingsrelaterte bivirkninger

5.2.1 Opplevde bivirkninger

Både α - og β -emittere sender ut sterk ioniserende stråling, og kan forårsake en ønsket død av neoplastiske celler (Zoi *et al.*, 2023). Studiene til Sathekge *et al.* (2020) og Yadav *et al.* (2020) undersøker terapi med ^{225}Ac -PSMA-617 som er en α -emitter. Denne emitteren har høyere energi, kortere rekkevidde og sterkere effekt på neoplastiske celler sammenlignet med ^{177}Lu -PSMA-617, som er en β -emitter (Ma *et al.*, 2022). Studiene til Sathekge *et al.* (2020) og Yadav *et al.* (2020) viste en større forekomst av munntørrhet sammenlignet med studien til Yadav *et al.* (2021). Årsaken til dette kan være at den høyere energien til α -emitteren forårsaker en større skade på spyttkjertlene, fordi spyttkjertlene også er vist å være PSMA positive vev.

Mekanismene som fører til munntørrhet ved radioligandterapi er foreløpig ukjent, men i dette tilfellet kan det anses å være på grunn av at studiene omhandler behandling med PSMA radioligandterapi. Munntørrhet, eller xerostomi, er den eneste bivirkningen som er undersøkt i alle tre inkluderte studier, og dette kan være fordi munntørrhet er en av de vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene ved PSMA radioligandterapi (Heynickx *et al.*, 2021).

Når man sammenligner resultatene fra studiene kan man se at behandling med en α -emitter fører til en større forekomst av munntørrhet, sammenlignet med behandling med en β -emitter.

I studien til Sathekge *et al.* (2020) ble ikke fatigue undersøkt som en av de opplevde bivirkningene til pasientene som deltok i studien. Fatigue er en vanlig bivirkning og kan forekomme ved enhver cancer behandling. Derfor er det interessant å merke seg at dette ikke ble undersøkt i studien. Årsaken til at fatigue forekommer hyppig ved cancer behandling, er at behandlingen kan påføre pasienten en økt belastning og påkjenning. Dette grunnet tømme- og drikkeregime som enkelte pasienter gjennomgår. Det er en mulighet at Sathekge *et al.* (2020) inkluderte fatigue som en av de opplevde bivirkningene, men ekskluderte den videre i selve studien da det er en så generell bivirkning. I de to andre studiene viste de at fatigue var en

bivirkning som forekom hyppig, og i studien til Yadav *et al.* (2020) opplevde halvparten av de inkluderte pasientene fatigue som en behandlingsrelatert bivirkning (Yadav *et al.*, 2020).

I studiene til Sathekge *et al.* (2020) og Yadav *et al.* (2020) ble ikke kvalme og diaré undersøkt som opplevde bivirkninger. Årsaken til dette er ukjent, men kan anses å være på grunn av at kvalme og diaré er generelle opplevde bivirkninger knyttet til behandling av cancer prostatae. Nærliggende organer til prostatae er tarm og tarmvev som er sensitive til ioniserende stråling. I tarmvev finnes hurtigvoksende celler som ikke har like stor evne til å reparere DNA skader, sammenlignet med normale celler, og kan derfor skades lettere (Klepp, 2022). Sathekge *et al.* (2020) og Yadav *et al.* (2020) undersøker, som tidligere nevnt, behandling med 225Ac-PSMA-617 som er en α -emitter. α -emittere forårsaker ioniseringseffekter som kan resultere i en skade i form av en dobbeltrådet DNA-skade (Zoi *et al.*, 2023). Med andre ord kan man anse at behandling med en α -emitter enkelt kan føre til akutte bivirkninger på tarm i form av kvalme og diaré, men at dette ikke er undersøkt i studien.

5.2.2 Klinisk målbare bivirkninger

Anemi var den vanligste hematologiske tilstanden som forekom i de inkluderte studiene, som følge av toksisiteten til radioligandene. Anemi defineres som å ha Hb-nivå under nedre referansegrense (Wisløff, 2023). De tre studiene som tar for seg behandlingsrelaterte bivirkninger rapporterer derimot ikke om målbare Hb-nivåer, men skriver at anemi forekom som en klinisk målbar bivirkning til behandlingen. I studien til Sathekge *et al.* (2020) ble det rapportert at 37% av pasientene som deltok i studien opplevde enhver grad av anemi, hvor fem av disse pasientene opplevde grad III anemi (Sathekge *et al.*, 2020). I studiene til Yadav *et al.* (2020) og Yadav *et al.* (2021) ble det rapportert om at én, og tre pasienter opplevde grad III anemi (Yadav *et al.*, 2020; Yadav *et al.*, 2021). Det er derimot verdt å merke seg at studiene til Yadav *et al.* (2020) og Yadav *et al.* (2021) ikke rapporterer om at anemi forekom i mindre grader (Yadav *et al.*, 2020; Yadav *et al.*, 2021). Man kan dermed ikke vite om flere pasienter opplevde noen form for anemi som en klinisk målbar bivirkning. Anemi kan oppstå ved at ioniserende stråling kan svekke produksjonen av blodceller (Wisløff, 2023). Hvis man ser på andelen pasienter som opplevde grad III anemi i studiene, kan man ikke anse om behandling med 225Ac-PSMA sammenlignet med 177Lu-PSMA gir mindre klinisk målbare bivirkninger.

Nefrotoksisitet er også undersøkt i alle studiene, men i to av tre studier er det undersøkt i form av nyresvikt. Studien til Kletting *et al.* (2016), som er beskrevet i teorikapittelet, viser at glandulae salivariae, renes og tumorlesjoner hadde høyest opptak av ¹⁷⁷Lu-PSMA (Kletting *et al.*, 2016). Dette er forenlig med studiene inkludert i oppgaven da disse viste at en av de vanligste klinisk målbare bivirkningene som forekom var nefrotoksisitet. Årsaken til dette kan være at radionuklidene blir injisert i pasienten og transporteres i blodomløpet. En av nyrenes hovedoppgave er å rense blodet og skille ut avfallsstoffer. Derfor kan det skje en opphopning av radionuklider i nyrene, som igjen kan føre til nefrotoksisitet. Studien til Sathekge *et al.* (2020) viser en større grad av nefrotoksisitet, i kontrast viser studien til Yadav *et al.* (2021) at den eneste nefrotoksisiteten forekom hos to av de 121 inkluderte pasientene i studien (Yadav *et al.*, 2021). Det kan derfor anses at behandling med en α -emitter kan være forenlig med en større grad av nefrotoksisitet. Studien til Yadav *et al.* (2020) viser derimot ikke andelen pasienter som opplevde en form for nefrotoksisitet, men at den var begrenset til grad I (Yadav *et al.*, 2020).

Studien til Yadav *et al.* (2020) viser minimal toksisitet, dermed kan dette være en sikker behandlingsform over lengre tid med hensyn til klinisk målbare bivirkninger. Behandlingen viser seg effektiv og tolererbar for pasienter over en lengre periode. I kontrast viser studien av Sathekge *et al.* (2020) forekomst av nefrotoksisitet og hemotoksisitet, dermed kan behandlingen ha negative effekter (Sathekge *et al.*, 2020). Dette viser motstridende resultater da begge omhandler behandling med ²²⁵Ac-PSMA. Det er viktig å legge merke til at den terapeutiske effekten også kan skyldes andre ting, som forskjeller i pasientkohort.

5.3 Metodekritikk

Teranostikk er en relativt ny behandlingsmetode og det er derfor begrenset forskning innenfor temaet. Derfor ble det et naturlig valg å velge litteraturstudie som metode. På nåværende tidspunkt foregår det, som vi vet, noe forskning på temaet i Norge. Det foregår derimot ikke nok forskning på det til at en kvalitativ metode i form av observasjon eller intervju var relevant for vår del.

De utvalgte studiene består av kvantitative studier, der det ble brukt observasjon som metode. De inkluderte studiene består av en blanding av prospektive og retrospektive studier. I en prospektiv studie følges deltakerne fremover i tid, mens i en retrospektiv studie ser man tilbake (Nylenna, 2016). Store deler av de innhentede dataene til studiene inkludert i oppgaven baserer seg på både tall og observasjoner, noe som kan gi studiene høy troverdighet. På den andre siden kan dette også føre til feiltolkning av resultatene da de kan tolkes ulikt. For å unngå dette leste vi artiklene til studiene først individuelt, og diskuterte deretter studiene i fellesskap slik at resultatene ble tolket likt.

Den valgte analysemetoden, Malterud sin systematiske tekstkondensering, merket vi også gav rom for feiltolkning. Denne gjennomføres på fire trinn, der det ene trinnet er å skille relevant tekst fra irrelevant tekst. Deretter sorteres teksten som kan brukes til å belyse forskningsspørsmålet. Det som kan føre til feiltolkning er at vi kan mene forskjellig når det kommer til hva som er relevant informasjon og ikke. Vi valgte derfor å sortere teksten først individuelt, og deretter sammenlignet vi sorteringen i fellesskap for å komme frem til en felles forståelse av innholdet.

I denne oppgaven er det kun inkludert studier på engelsk, noe som kan være en ulempe da det kan føre til mistolkning eller feiltolkning ved oversettelse av studiene. Oppgaven inkluderer også studier fra ulike land, så det er derfor ingen garanti for at resultatene fra et land er representativt for et annet. I tillegg er det også en mulighet for at studiene, som kommer fra ulike land, opprinnelig er skrevet på et annet språk og deretter oversatt til engelsk. Dette kan potensielt føre til at det blir feiltolkning i denne oversettelsen, og relevant informasjon kan forsvinne i prosessen.

Et annet problem vi støtte på var at studiene som er inkludert i oppgaven brukte bivirkninger og toksisitet om hverandre når de tok for seg de behandlingsrelaterte bivirkningene. Med toksisiteter menes de giftige egenskapene til et kjemisk stoff (Levy, & Setekleiv, 2018), i motsetning til bivirkninger som er en uønsket virkning av et legemiddel (Felleskatalogen, u.å). Vi valgte dermed å skille mellom opplevde og klinisk målbare bivirkninger, og ikke å fokusere på toksisitet.

I oppgaven er det også kun benyttet litteratursøk fra Pubmed, da søk fra andre databaser gav et høyt søkeresultat med flere duplikater. Et litteratursøk fra andre databaser som Cinahl kunne

potensielt gitt flere gode resultater og relevante studier, men vi valgte å bruke kun Pubmed da det er denne databasen vi var mest kjent med. I tillegg fikk vi et godt søkeresultat ved å bruke Pubmed som database til vårt litteratursøk. Pubmed er også en medisinsk database som ble anbefalt av NTNU universitetsbiblioteks fagside for medisin og helse. Vi valgte denne databasen for å sikre kvalitet på de utvalgte studiene, da mesteparten av studiene som blir publisert her er fagfellevurdert.

Validiteten viser til i hvilken grad vi har data som er gyldige og relevante for problemstillingen som skal besvares i oppgaven (Grønmo, 2023). En av utfordringene vi støtte på var at ikke alle studiene brukte et like stort populasjonsutvalg. Noen studier inkluderte over hundre pasienter i studien, i motsetning til andre studier som inkluderte omkring femti pasienter. Dette kan da ha en innvirkning på validiteten, da pasientutvalget ikke nødvendigvis er representativt. Derimot er ikke forskjellen i populasjonsutvalg veldig stor. Forskjellen på utvalget fra studien med størst pasientutvalg til studien med minst er på 161 inkluderte pasienter.

En faktor som kan ha en positiv innvirkning på validiteten til oppgaven er at alle studiene som er inkludert er avsluttet. Ingen studier som fortsatt pågår er inkludert i oppgaven, og dataene er derfor gyldige da de ikke vil endre seg. Alle studiene inkluderer pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent cancer prostatae, som også er med på å styrke validiteten til oppgaven fordi alle studiene fokuserer på samme sykdomsstadium. Det at alle studiene fokuserer på pasienter med mCRPC gjør at funnene blir mer relevante. I tillegg er det med på å gi et solid grunnlag til sammenligning og konklusjoner rundt effekten av behandlingene, faktorene som påvirker overlevelsen og eventuelle behandlingsrelaterte bivirkninger for denne spesifikke pasientgruppen.

Reliabilitet går ut på hvor pålitelige dataene som er samlet inn er, og hvor nøyaktig selve datainnsamlingen er foretatt (Grønmo, 2023). Vi benyttet inklusjons- og eksklusjonskriteriene, i tillegg til konseptkartet, når vi gjorde systematisk søk i databasen Pubmed. Dermed kan samme søket bli gjort på nytt, slik at man får samme søkeresultat. I tillegg ses det en sammenheng mellom resultatene på tvers av studiene, noe som styrker reliabiliteten til oppgaven og forskningen.

6 Konklusjon

I dette kapitlet presenteres konklusjonen og forslag til videre forskning.

6.1 Konklusjon

Denne oppgavens forskningsspørsmål er; *Hva er overlevelsesraten og mulige bivirkninger ved en teranostisk behandling ved cancer prostatae?*

6.1.2 Total overlevelse

Radioligantterapi har vist seg å gi betydelige terapeutiske fordeler for pasienter med mCRPC, som støttes av flere studier som viser at en PSA-reduksjon er assosiert med forlenget overlevelse. Funnene fra studiene av Bülbül *et al.* (2020), Sathekge *et al.* (2020), Yadav *et al.* (2021) og Rasul *et al.* (2021) tyder på at en PSA-reduksjon på $\geq 50\%$ kan gi verdifull informasjon om pasientutfall, og dermed er en prediktor for forlenget total overlevelse.

Ved å vurdere forskjellene mellom radionuklider som ^{177}Lu og ^{225}Ac , tyder det på at valget av radionuklid har en betydelig innvirkning på behandlingsresponsen. Studien utført av Yadav *et al.* (2020) viser at ^{225}Ac har mulighet til å forbedre behandlingsresponsen hos pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på ^{177}Lu -PSMA-617 terapi. Denne studien understreker viktigheten av å utforske alternative behandlingsmetoder for å møte behovene til pasienter med mCRPC.

Resultatet har vist betydningen av å inkludere Hb-nivåer og ALP-nivåer som viktige prediktive faktorer når det kommer til vurderingen av behandlingsrespons, overlevelsesrate og prognose, for pasienter med mCRPC. Mens en god ECOG-status er vist å være assosiert med en betydelig lengre overlevelse, viser studien av Yadav *et al.* (2020) at selv med dårlig ECOG-status kan pasienter oppnå gunstige behandlingsresultat. Derfor kan det virke avgjørende å ta hensyn til disse faktorene ved vurdering av behandling og prognoser for pasientene.

Basert på de presenterte funnene om radioligandbehandling hos mCRPC-pasienter i teorikapitlet og studiene, kan vi konkludere med at ^{177}Lu -PSMA, ^{225}Ac -PSMA og ^{223}Ra kan være et lovende behandlingsalternativ for disse pasientene.

6.1.1 Behandlingsrelaterte bivirkninger

6.1.1.1 Opplevde bivirkninger

Radionuklidbehandling med ^{177}Lu -PSMA og ^{225}Ac -PSMA viser varierte, men primært lavgradige bivirkninger. De opplevde bivirkningene som blir rapportert i studiene er fatigue, munntørrhet, kvalme og diaré, hvor fatigue og munntørrhet forekom hyppigst. Det er viktig å bemerke seg at enhver cancer behandling kan føre til fatigue hos pasienten, da en slik behandling kan påføre pasienten en økt belastning.

Munntørrhet var den eneste opplevde bivirkningen som ble rapportert i alle tre studiene. I studien til Sathekge *et al.* (2020) var dette den vanligste bivirkningen som forekom (Sathekge *et al.*, 2020). En teranostisk behandling med ^{225}Ac -PSMA har vist en større forekomst av munntørrhet, sammenlignet med ^{177}Lu -PSMA. Årsaken til dette kan anses å være på grunn av at α -emittere som ^{225}Ac -PSMA fører til en større skade på celler, sammenlignet med β -emittere som ^{177}Lu -PSMA. Disse funnene understreker behovet for en vurdering av nuklidvalg ved radioligandterapi for å balansere behandlingssikkerhet og bivirkninger.

6.1.1.2 Klinisk målbare bivirkninger

Behandling med en α -emitter, som ^{225}Ac -PSMA har også vist at det kan være forenlig med en større grad av nefrotoksisitet, sammenlignet med behandling med en β -emitter. Dette støttes av studien til Sathekge *et al.* (2020), som viser at behandling med ^{225}Ac -PSMA kan ha negative effekter. I kontrast viser studien fra Yadav *et al.* (2020) minimal toksisitet ved behandling med ^{225}Ac -PSMA. Dermed kan den anses å være en sikker behandlingsform over lengre tid med hensyn til bivirkninger. Behandlingen viser seg effektiv og tolererbar for pasienter over lengre periode.

Ut ifra resultatene i denne oppgaven kan det tolkes at de opplevde og klinisk målbare bivirkningene, ved en teranostisk behandling av cancer prostatae, er lavgradige. De kan ses som minimale og tolererbare. Det er viktig å bemerke seg at alle pasienter er forskjellige, og vil dermed reagere ulikt på behandling.

6.2 Forslag til videre forskning

Antall krefttilfeller inkludert cancer prostatae øker globalt, og behovet for sikre og skånsomme behandlingsmetoder øker i takt med dette. Tradisjonelle kreftbehandlinger som kjemoterapi og

strålebehandling kan ha betydelige bivirkninger og begrenset virkning. Teranostikk åpner for en mer presis og målrettet behandling som kan redusere risikoen for bivirkninger og forbedre behandlingsresultatene. Formålet med vår oppgave var å undersøke total overlevelse og behandlingsrelaterte bivirkninger ved teranostikk, og om det finnes faktorer som kan prediktere en god behandlingsrespons. Basert på våre funn har vi identifisert noen behov for ytterligere forskning.

Vi har sett at det er betydelig variasjoner i behandlingsrelaterte bivirkninger mellom ulike studier. Dette viser behovet for langsiktige sikkerhetsstudier for å evaluere de potensielle bivirkningene. Videre å forstå de underliggende biologiske mekanismene som ligger til grunn for terapeutisk respons og bivirkninger ved radioligandterapi.

Vi har også sett at det finnes forskjellige resultater for ulike pasientgrupper. Dette kan vise behovet for tilpasning av behandlingsstrategier for å optimalisere resultatene for alle grupper pasienter. Det kan inkludere å tilpasse behandlingsstrategier basert på pasientens individuelle egenskaper, inkludert Hb-nivå, ALP og ECOG status for å optimalisere behandlingsrespons og overlevelse.

Radioligandterapi kan være relevant for andre typer cancer prostatae enn mCRPC. Den selektive virkningen og potensialet for forbedret behandlingsrespons og overlevelse, med minimale bivirkninger, er gunstig for alle cancer grupper. mCRPC representerer en alvorlig form for cancer prostatae, og positive resultater av radioligandbehandling kan være lovende for andre. Det er viktig å legge merke til at mCRPC ikke er representativt for hele spekteret av cancer prostatae, og derfor er det nødvendig å utforske sikkerheten av radioligandbehandling for andre undergrupper av pasienter med cancer prostatae.

7 Litteraturliste

Studier inkludert i oppgaven

Bülbül, O., Ünek İ, T., Kefi, A., Tuna, E. B. & Bekiş, R. (2020). Factors affecting overall survival and progression-free survival in patients with metastatic castration resistant prostate cancer received (177)Lu PSMA I&T therapy. *Hell J Nucl Med*, 23(3), 229-239.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306752/>

Parikh, S., Murray, L., Kenning, L., Bottomley, D., Din, O., Dixit, S., Ferguson, C., Handforth, C., Joseph, L., Mokhtar, D., White, L., Wright, G. & Henry, A. M. (2018). Real-world Outcomes and Factors Predicting Survival and Completion of Radium 223 in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 30(9), 548-555.

<https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.06.004>

Rasul, S., Hartenbach, M., Wollenweber, T., Kretschmer-Chott, E., Grubmüller, B., Kramer, G., Shariat, S., Wadsak, W., Mitterhauser, M., Pichler, V., Vraka, C., Hacker, M. & Haug, A. R. (2021). Prediction of response and survival after standardized treatment with 7400 MBq (177)Lu-PSMA-617 every 4 weeks in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48(5), 1650-1657. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05082-5>

Sathekge, M., Bruchertseifer, F., Vorster, M., Lawal, I. O., Knoesen, O., Mahapane, J., Davis, C., Reyneke, F., Maes, A., Kratochwil, C., Lengana, T., Giesel, F. L., Van de Wiele, C. & Morgenstern, A. (2020). Predictors of Overall and Disease-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Receiving (225)Ac-PSMA-617 Radioligand Therapy. *J Nucl Med*, 61(1), 62-69. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.229229>

Yadav, M. P., Ballal, S., Sahoo, R. K., Tripathi, M., Damle, N. A., Shamim, S. A., Kumar, R., Seth, A. & Bal, C. (2021). Long-term outcome of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in heavily pre-treated metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *PLoS One*, 16(5), e0251375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251375>

Yadav, M. P., Ballal, S., Sahoo, R. K., Tripathi, M., Seth, A. & Bal, C. (2020). Efficacy and safety of (225)Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients. *Theranostics*, 10(20), 9364-9377. <https://doi.org/10.7150/thno.48107>

Annen litteratur benyttet i oppgaven

- Brandslet, S. (2023, 7. September). *Nye metoder kan gi bedre strålebehandling av kreft*. Gemini.no. <https://gemini.no/2023/09/teranostikk-kan-gi-bedre-behandling-av-kreft/>
- Bobbit, Z. (2022, 25. April). *Univariate vs. Multivariate Analysis: What's the Difference?* Statology. <https://www.statology.org/univariate-vs-multivariate-analysis/>
- Brekke, M. & Borthne, A. (2019, 19. August) *Gammakamera*. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/gammakamera>
- Brekke, M. & Borthne, A. (2022, 27. april) *Nukleærmedisin*. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/nukle%C3%A6rmedisin>
- Chen, X. & Wong, S. (2014) *Cancer Theranostics*. Elsevier. ISBN: 978-0-12-407722-5
- Dalland, O. (2017). *Metode og oppgaveskriving* (6 utgave). Gyldendal
- Degerfält, J., Moeglin, I. & Sharp, L. (2008) *Strålbehandling* (2. Utg.) Författarna och studentlitteratur.
- Di Muzio, B., Bell, J. D., Malik, A. A., Smith, D & Jones, J. (2024, 10. April) *ECOG performance status*. Radiopaedia.org. <https://doi.org/10.53347/rID-23586>
- Farstad, I.N. & Roald, B. (2023, 11. April) *Neoplasi*. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/neoplasi>
- Felleskatalogen. (u.å) *Legemidler og bivirkninger*. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/nyttig-om/bivirkninger>
- Forsberg, C. & Wengström, Y. (2016). *Att göra systematiska litteraturstudier. Värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning*. (4.utg.). Stockholm: Natur & Kultur.
- Grønmo, S. (2023, 16. januar) *Kvantitativ metode*. Store norske leksikon. https://snl.no/kvantitativ_metode
- Halse, J. (2024, 11. Januar) *GnRH*. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/GnRH>
- Halserud, T. & Revheim, M.E.R (2023) *Terapi + diagnostikk = teranostikk*. *Tidsskriftet for den norske legeforening*, 143 (1). <http://doi.org/10.4045/tidsskr.22.0776>

Heynickx, N., Herrmann, K., Vermeulen, K & Baatout, S. (2021). The salivary glands as a dose limiting organ of PSMA- targeted radionuclide therapy: A review of the lessons learnt so far. *Nuclear Medicine and Biology*, 98-99, s. 30-39.

<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.04.003>

Helsebibloteket. (2018, 17. September) *4.1 Sjekklistet*.

<https://www.helsebibloteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#4kritisk-vurdering>

Huizean, J & Haghghi, A, M. (2024, 26. Februar) *What to know about an alkaline phosphatase test and its results*. Medical news today. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/321984>

Institutt for biovitenskap (2021, 20. desember). *Ligand*. Universitetet i Oslo.

<https://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/l/ligand.html>

Institutt for kreftgenetikk og informatikk. (u.å.) *Generell informasjon om strålebehandling*.

Kreftlex. <https://kreftlex.no/Prostatakreft/Prosedyrefolder/BEHANDLING/Stralebehandling/str-Generell-stralebehandling?lg=ks&CancerType=Prostata&containsFaq=False>

Institutt for kreftgenetikk og informatikk. (u.å.) *innvendig strålebehandling av prostata*.

Kreftlex.

<https://kreftlex.no/Prostatakreft/Prosedyrefolder/BEHANDLING/Stralebehandling/Prostata-Brachyterapi?lg=ks&CancerType=Prostata&containsFaq=False>

Jeyamogan, S., Khan, N.A. & Siddigui, R. (2021) Application and Importance of Theranostics in the Diagnosis and Treatment of Cancer. *Elsevier*, 52(2), s. 131-142.

<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.016>

Klepp, O. & Olsen, T.K. (2023, 14. April) *Kreftbehandling*. Store medisinske leksikon.

<https://sml.snl.no/kreftbehandling>

Klepp, O. (2022, 30. Juni) *Stråleskade*. Store medisinske leksikon.

<https://sml.snl.no/str%C3%A5leskade>

Klepp, O. (2022, 11. november) *TNM-klassifisering*. Store medisinske leksikon.

<https://sml.snl.no/TNM-klassifisering>

Kletting, Peter, Schuchardt, Christiane, Kulkarni, Harshad R., Shahinfar, Mostafa, Singh, Aviral, Glatting, Gerhard, Baum, Richard P. & Beer, Ambros J. (2016). Investigating the Effect of Ligand Amount and Injected Therapeutic Activity: A Simulation Study for ¹⁷⁷Lu-Labeled
Kreftregisteret. (2023, 6. September). *Prostatakreft*.
<https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Prostatakreft/>

Kreftforeningen (2024, 5. april) *Prostatakreft*. <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/prostatakreft/>

Kåss, E. (2019, 4. Desember) *Residiv*. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/residiv>

Levy, F.E.S. & Setekleiv, J. (2018, 12. april) *Toksisitet*. Store medisinske leksikon.
<https://sml.snl.no/toksisitet>

Ma, J., Li, L., Liao, T., Gong, W. & Zhang, C. (2022) Efficacy and Safety of ²²⁵Ac-PSMA-617-Targeted Alpha Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.796657>

Malterud, K. (2011) *Kvalitative metoder i medisinsk forskning: En innføring* (3. utg). Universitetsforlaget.

Metodebok. (2021, 24. November) *ALP, P*.
<https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=ccb0c873fac9072eda0b>

Mirshahvalad, S.A., Farzanefar, S. & Abbasi, M. (2023) Therapeutic Outcomes of ¹⁷⁷Lu-PSMA Targeted Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Study. *Asia oceania journal of nuclear medicine and biology*, 11 (1).
<https://doi.org/10.22038%2FAOJNMB.2022.64964.1454>

Mokoala, K., Lawal, I., Lengana, T., Kgatle, M., Giesel, F.L., Vorster, M. & Sathekge, M. (2021). PSMA Theranostics: Science and Practice. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 13(15), Artikkel 3904. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cancers13153904>

National Cancer Institute (u.å.) *baseline*.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/baseline>

- Norsk helseinformatikk (2021, 14. Januar) *Hemoglobin*. NHI.no.
<https://nhi.no/familie/graviditet/svangerskap-og-fodsel/sykdommer/undersokelser/hemoglobin-hva-er-det?page=all>
- Norsk legemiddelhåndbok (2021, 21. Juni) *L2.6.1 Radium-223*.
<https://www.legemiddelhandboka.no/L2.6.1/Radium-223>
- Nylenna, M. (2016) Prospektiv og retrospektiv. *Tidsskriftet for den norske legeforening*, 136 (10). <http://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0280>
- Prostate Cancer Foundation, (u.å). *Gleason Score and Grade Group*. <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/diagnosis-staging-prostate-cancer/gleason-score-isup-grade/>
- PSMA-Targeting Peptides. *PLoS One*, 11(9), e0162303.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162303>
- Quist-Paulsen, P. (2022, 24. Oktober) *Pancytopeni*. Store medisinske leksikon.
<https://sml.snl.no/pancytopeni>
- Roald, B. (2022, 30. Juni) *Apoptose*. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/apoptose>
- Schlichting, E. (2018) *Kreftsykdommer – en basisbok for helsepersonell* (5. Utg.). Gyldendal Norsk Forlag
- Skjørland, K.K. (2019, 12. August) *Xerostomi*. Store medisinske leksikon.
<https://sml.snl.no/xerostomi>
- Skovlund, E. (2018) Overlevelseskurver. *Tidsskrift for den norske legeforening*, 138 (11).
<http://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0395>
- Specht, L., Herrstedt, J., Storm, H.H. & Rørth, M. (2015) *Klinisk onkologi* (1. utg). Munksgaard
- Symonds, P., Mills, J.A. & Duxbury, A. (2019) *Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy – Radiation Physics, Therapy and Oncology* (8. Utgave). Elsevier.
- Store norske leksikon (2019, 3. Septmeber) *Adjuvant kreftbehandling*. Store medisinske leksikon. https://sml.snl.no/adjuvant_kreftbehandling
- Støren, I. (2010). *Bare søk! : Praktisk veiledning i å systematisere kunnskap*. Cappelen Damm.

Tveter, K. & Halvorsen, D. (2023, 5. mai) *PSA*. Store medisinske leksikon.

<https://sml.snl.no/PSA>

Utdanningsforskning. (2016, 15. mars). *Hva er en fagfelleverdert artikkel?*

<https://utdanningsforskning.no/artikler/2016/hva-er-fagfelleverdert-artikkel/>

Wahlqvist, R. & Halvorsen, D. (2023, 28. Mars) *Prostatakreft*. Store medisinske leksikon.

<https://sml.snl.no/prostatakreft>

Weber, Wolfgang A., Czernin, Johannes, Anderson, Carolyn J., Badawi, Ramsey D., Barthel, Henryk, Bengel, Frank, Bodei, Lisa, Buvat, Irène, DiCarli, Marcelo, Graham, Michael M., Grimm, Jan, Herrmann, Ken, Kostakoglu, Lale, Lewis, Jason S., Mankoff, David A., Peterson, Todd E., Schelbert, Heinrich, Schöder, Heiko, Siegel, Barry A. & Strauss, H. William. (2020). The Future of Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Theranostics. *Journal of Nuclear Medicine December, 61*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.254532>

Wisløff, F. (2023, 27. Januar) *Anemi*. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/anemi>

Zoi, Vasiliki., Giannakopoulou, Maria., Alexiou, George A., Bouziotis, Penelope., Thalasselis, Savvas., Tzakos, Andreas G., Fotopoulos, Andreas., Papadopoulos, Athanassios N., Kyritsis, Athanassios P., & Sioka, Chrissa. (2023). Nuclear Medicine and Cancer Theragnostics: Basic Concepts. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 13*(19), Artikkel 3064.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics13193064>

Øye, I., Brørs, O. & Sager, G.B. (2020, 24. april) *Farmakokinetikk*. Store medisinske leksikon.

<https://sml.snl.no/farmakokinetikk>

Øye, I. & Svendsen, K.O.B. (2022, 13. Juni) *Androgener*. Store medisinske leksikon.

<https://sml.snl.no/androgener>

8 Vedlegg

Vedlegg 1: Gleasons score

Risiko gruppe	Graderings gruppe	Gleason score
Lav/veldig lav	1	≤ 6
Middels (gunstig/ugunstig)	2	7 (3+4)
	3	7 (4+3)
Høy/veldig høy	4	8
	5	9-10

Tabellen er bearbejdet fra *Gleason Score and Grade Group*, av Prostate Cancer Foundation, u.å (<https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/diagnosis-staging-prostate-cancer/gleason-score-isup-grade/>)

Vedlegg 2: TNM klassifisering

Ved klassifisering og stadieinndeling av tumorer benyttes TMN-systemet.

T1 (Primærtumor)	Tumor ikke palpabel
T2	Tumor begrenset til selve prostata
T3	Tumor utenfor prostatakapselen
T4	Invekst i naboorganer ut over sædblærer, dvs bekkenvegg, endetarm, luykkemuskel, blære
N0 (Regionale lymfeknuter)	Ingen regionale lymfeknutemetastaser
N1	Regionale lymfeknutemetastaser
M0 (Metastaser)	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser

Tabellen er bearbeidet fra *Klinisk onkologi*, av Specht, Herrstedt, Storm & Rørth, 2015, side 342, Munksgaard

Vedlegg 3: ECOG ytelsesstatus:

ECOG score 0	Pasienten er i full aktivitet, og er i stand til å fortsette som før sykdommen inntraff uten noen begrensninger.
ECOG score 1	Begrenset i fysisk anstrengende aktivitet, men i stand til å utføre lett arbeid, eller mens pasienten sitter stille f.eks. lett husarbeid.
ECOG score 2	I stand til å utføre all egenomsorg, men ikke i stand til å utføre noen arbeidsaktiviteter.
ECOG score 3	Kun i stand til å utføre begrenset egenomsorg, bundet til seng eller stol mer enn 50% av våkne timer.
ECOG score 4	Pasienten er fullstendig funksjonshemmet og kan ikke forsette med egenomsorg. Helt begrenset til seng eller stol.
ECOG score 5	Pasienten er død.

Tabellen er bearbeidet fra *ECOG performance status*, av Di Muzio et al., 2024, Radiopedia (<https://radiopaedia.org/articles/ecog-performance-status>)

Vedlegg 4: Faktorer belyst i studiene

Studier	Overlevelse	Bivirkninger
Parikh, S. <i>et al.</i> (2018)		
Bülbül, O. <i>et al.</i> (2020)		
Sathekge, M. <i>et al.</i> (2020)		
Yadav, M.P. <i>et al.</i> (2020)		
Yadav, M.P. <i>et al.</i> (2021)		
Rasul, S. <i>et al.</i> (2021)		

Vedlegg 5: Søkehistorikk

Søk	Database	Søkeord	Dato	Treff	Benyttet	Tittel	Forfattere
1	Pubmed	Prostate neoplasm AND theranostics OR radionuclide therapy OR PSMA AND survival rate	25.04.24	383	6	“Long-term outcome of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in heavily pre-treated metastatic castration-resistant prostate cancer patients”	Yadav, M.P. <i>et al.</i> (2021)
2	Pubmed	Samme som over	25.04.24	383	6	“Factors affecting overall survival and progression-free survival in patients with metastatic castration resistant prostate cancer received 177Lu PSMA I&T therapy”	Bülbül, O. <i>et al.</i> (2020)
3	Pubmed	Samme som over	25.04.24	383	6	“Prediction of response and survival after standardized treatment with 7400 MBq 177Lu-PSMA-617 every 4 weeks in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer”	Rasul, S. <i>et al.</i> (2021)
4	Pubmed	Samme som over	25.04.24	383	6	“Predictors of Overall and Disease-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Receiving 225Ac-PSMA-617 Radioligand Therapy”	Sathekge, M. <i>et al.</i> (2020)
5	Pubmed	Samme som over	25.04.24	383	6	“Efficacy and safety of 225Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients”	Yadav, M.P. <i>et al.</i> (2020)
6	Pubmed	Samme som over	25.04.24	383	6	“Real-world Outcomes and Factors Predicting Survival and Completion of Radium 223 in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer”	Parikh, S. <i>et al.</i> (2019)

