

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2015 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Theranostik des metastasierten Prostatakarzinoms mittels Lu-177 PSMA-Liganden in Kombination mit Ga-68 PSMA PET/CT

Theranostics of Metastatic Prostate Cancer Applying Lu-177 PSMA Small Molecules in Combination with Ga-68 PSMA PET/CT

Autoren

R. P. Baum¹, H. R. Kulkarni¹, B. Volkmer², K. H. Bohuslavizki³, C. Schuchardt¹, I. Klette¹, A. Singh¹, H.-J. Wester⁴

Institute

¹ Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka

² Klinikum Kassel, Kassel

³ Nuklearmedizin Spitalerhof, Hamburg

⁴ Lehrstuhl für Radiopharmazie der TU München, München

Zusammenfassung

Die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit I-131 kann als paradigmatisch für die Applikation einer theranostischen Substanz (Diagnostik und Therapie unter Anwendung des gleichen Vehikels) angesehen werden. Die erfolgreiche Behandlung von neuroendokrinen Tumoren nach dem THERANOSTIK-Prinzip hat den Weg auch für andere Tumorentitäten geebnet. So stellt die Kombination von molekularer Bildgebung von primären und metastasierten Prostatakarzinomen mit niedermolekulären Ga-68 markierten PSMA (prostate-specific membrane antigen) Inhibitoren mit der molekularen Radiotherapie mit Lu-177-markierten Derivaten- (Radio-Liganden-Therapie, PRLT) den nächsten Meilenstein der personalisierten Nuklearmedizin dar. Ga-68-PSMA-PET/CT ermöglicht die hochsensitive Detektion von (entdifferenzierten) Prostatakarzinomen und sehr kleinen Metastasen im Bereich von wenigen Millimetern mit hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität. Die quantitativen, reproduzierbaren PET/CT-Bilddatensätze können für die Selektion von Patienten für die PRLT und die Evaluation des Ansprechens auf die Therapie herangezogen werden. Wie die ersten Ergebnisse der von uns seit Anfang 2013 mit Lu-177 PSMA behandelten Patienten zeigen, ist die PRLT eine äußerst vielversprechende, anscheinend hocheffektive und dabei nahezu nebenwirkungsfreie Methode zur Therapie von fortgeschrittenen Prostatakarzinomen, die auf eine Hormon- und/oder Chemotherapie nicht mehr ansprechen, also von Patienten, die sich im Endstadium der Erkrankung befinden. Weitere, möglichst prospektive Studien müssen zukünftig den Stellenwert der peptidvermittelten Radio-Liganden-Therapie mit Lu-177 PSMA genauer definieren, insbesondere im Vergleich (oder auch in Kombination) mit bereits etablierten Therapeutika wie Enzalutamid, Abirateron oder Docetaxel. Weitere Verbesse-

Abstract

Radioiodine was a frontrunner as a theranostic agent for the management of thyroid cancer. The success of using theranostic pairs in neuroendocrine neoplasms has indeed paved the way to the development of targeted diagnosis and therapy in other tumors. Molecular imaging of prostate cancer using PET/CT with Ga-68 labeled prostate specific membrane antigen (PSMA) small molecules and molecular radiotherapy applying peptide radioligand therapy (PRLT) with Lu-177 labeled PSMA inhibitors is the next major milestone in personalized nuclear medicine. Ga-68 PSMA PET/CT enables very accurate detection of prostate cancer and its metastases with high diagnostic sensitivity and specificity and provides quantitative, reproducible data that can be used for selecting patients for PRLT and evaluation of therapy response. PRLT using Lu-177 PSMA inhibitors seems to be very effective for the treatment of metastasized, castrate-resistant progressive prostate cancer as shown by first results obtained in over 50 patients treated at our center since early 2013.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1549991>
Der Nuklearmediziner 2015;
38: 145–152
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0723-7065

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Richard P. Baum
Klinik für Molekulare
Radiotherapie
Zentrum für Molekulare
Bildgebung (PET/CT)
Zentralklinik Bad Berka
Robert-Koch-Allee 9
99437 Bad Berka
Tel.: +49/36458/52 200
Fax: +49/36458/53 515
richard.baum@zentraklinik.de

rungen sind denkbar durch die Kombination mit antihormonellen Substanzen und die Anwendung von Radiosensitizern sowie potentiell durch eine Hyperfraktionierung.

Theranostik

Theranostik umfasst die Diagnostik und Therapie mit Radio-liganden im Rahmen der sogenannten personalisierten Medizin, wobei das Prinzip darin besteht, bei bestimmten Tumorarten (oder sogar bezogen auf den individuellen Tumor des Patienten) molekulare Targets zu definieren, die es erlauben, ein optimales und spezifisches „Radionuklidvehikel“ für die Diagnostik und Therapie zu selektionieren. Beispielhaft hierfür ist die Anwendung von Radioiod zur Diagnostik und Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Bei neuroendokrinen Tumoren wurden erstmals erfolgreich receptorspezifische Peptide eingesetzt, die an Somatostatinrezeptoren binden, wobei für die Diagnostik der Positronenemitter Ga-68 und für die Therapie der Betaemitter Lu-177 (jeweils gekoppelt an den gleichen Chelator) zum Einsatz kommt. Hierbei wurde erstmals ersichtlich, welche bedeutsame Rolle die molekulare Bildgebung mit PET/CT bezüglich der Auswahl geeigneter Patienten für eine bestimmte Therapiemethode innehat und dass mittels Rezeptor-PET/CT auch der Erfolg der Therapie überprüft werden kann (molekulare Bildgebung zur Verlaufskontrolle). Dem gleichen Prinzip folgend hat die Entwicklung von niedermolekularen Inhibitoren (sogenannten ‚small molecules‘, die an das prostataspezifische Membranantigen binden) die Entwicklung von ‚theranostischen Zwillingen‘ (Ga-68/Lu-177) ermöglicht, die zur Diagnostik und Therapie von Prostatakarzinomen herangezogen werden können. Die Ga-68 PSMA-PET/CT ist die ideale Methode, um Patienten mit progredientem metastasierten Prostatakarzinom, die auf eine Hormontherapie nicht mehr ansprechen (sogenannte mCRPC-Patienten) aufgrund des jeweiligen PSMA-Expressionsprofils für eine Radioligandentherapie zu selektionieren. Patienten mit hoher und sehr hoher PSMA-Expression – ermittelt anhand von Standardized Uptake Values (SUV) im PET/CT – kommen somit für eine peptidvermittelte Radio-Liganden-Therapie (PRLT) mit Lu-177 PSMA in Betracht. Dies erfolgt unter der Annahme, dass hohe Uptake-Werte auch mit einer entsprechend hohen erzielbaren Tumordosis korrelieren (wofür zahlreiche Studien sprechen). Hinzu kommt, dass anhand einer individualisierten Patientendosimetrie die absorbierte Tumordosis berechnet werden kann (und dies bezogen auf verschiedene Metastasenlokalisationen wie Lymphknoten, Knochen usw.) und darüber hinaus auch die Dosen für sogenannte kritische Organe wie Niere, Speichel- und Tränendrüsen sowie die Ganzkörper- und Knochenmarkdosis ermittelt werden können.

Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)

Das prostataspezifische Membranantigen ist ein zellmembranständiges Enzym, eine sogenannte Glutamat Carboxypeptidase II (GCPII), welche auch unter dem Namen N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate Peptidase I (NAALADase I) oder NAAG Peptidase bekannt ist, und von Prostatakarzinomen stark überexprimiert wird (Abb. 1).

Bereits 1975 wurde gezeigt, dass Patienten mit Prostatakarzinomen eine spezifische Immunantwort gegen Tumorantigene generieren [1]. Mittels HPLC-Untersuchungen fand man heraus,

dass bei Ratten die NAALA Dipeptidase-Aktivität auf Membranen von bestimmten Gehirnzellen das endogene Dipeptid N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamat zu N-acetyl-aspartat und Glutamat spaltet. [2]. Bereits vor über 10 Jahren wurde die Homologie zu PSMA erkannt und niedermolekulare Substanzen wie N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-S-[¹¹C]methyl-L-cysteine ([¹¹C]DCMC, K_i 3,1 nM) und N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-S-3-[¹²⁵I]iodo-L-tyrosine ([¹²⁵I]DCIT, K_i 1,5 nM) zur Bildgebung von Prostatakarzinomen eingesetzt [3]. Harnstoff-basierte PSMA-affine Radiopharmaka wurden erstmals als I-123 markierte Substanzen in klinischen Studien eingesetzt (I-123-MIP 1072 und I-123 MIP 1095, Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc.), wobei in SPECT-Technik auch kleinere Metastasen erkennbar waren [4].

PSMA als Target für die Molekulare Radiotherapie

Nach der ersten Anwendung von I-123 markiertem PSMA wurde dieses Molekül mit I-131 markiert von der Heidelberger Arbeitsgruppe erstmals erfolgreich zur Endoradiotherapie von metastasierten Prostatakarzinomen eingesetzt [5, 6], wobei die Biodistributionsdaten und die kalkulierten Tumordosen (basierend auf I-124 MIP 1095 PET/CT) äußerst vielversprechende Ergebnisse zeigten (erzielte Tumordosen zur Behandlung von Lymphknoten- und Knochenmetastasen von über 300 Gy). Jedoch zeigten sich auch Nebenwirkungen wie Speicheldrüsenaffektion (Mukositis, Sialadenitis, dry-eye-dry-mouth syndrome) und Knochenmarktoxizität (Thrombozytopenie). Renale Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Auf der Basis des hochspezifischen PSMA-Inhibitors KuE wurde ein metabolisch stabiles Molekül, DOTAGA-ffk(Sub-KuE) (PSMA I&T, I=Imaging, T=Therapie) zur Theranostik von Prostatakarzinomen entwickelt. Die theranostischen Zwillinge [⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu] DOTAGA-(3-I-y)fk(Sub-KuE) haben nach unserer Erfahrung bemerkenswertes Potential in der Diagnostik und Therapie von Prostatakarzinomen [7].

Peptid-vermittelte Radio-Liganden-Therapie mit Lu-177 PSMA

Anfang 2013 verwendeten wir weltweit erstmals den mit Lu-177 markierten PSMA-Liganden TUM-1 (DOTAGA-FFK(Sub-KuE) zur Therapie von metastasierten Prostatakarzinomen, der mittlerweile durch die weiter optimierte Version PSMA I&T ersetzt wurde [8]. Zur genauen Dokumentation der behandelten Patienten und der Therapieverläufe etablierten wir eine prospektive Datenbank (338 Items pro Patient). Eine Analyse von 46 Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinomen (mCRPC) mit einem mittleren Alter von 71 ± 7 Jahren und einem mittleren Gleason Score von 8 + 1 (medianes Serum-PSA 41,6, Bereich 0,05–324 ng/ml) wurde analysiert. Alle Patienten hatten zuvor multiple Therapien erhalten (u. a. Operationen, externe Strahlentherapie, Hormonbehandlung, Chemotherapie und Hyperthermie). Die Indikation zur PRLT wurde in jedem einzelnen Fall interdisziplinär in gegenseitiger Abstimmung mit den behandelnden Urologen und Onkologen getroffen, alle Patienten wurden uns zur Therapie zugewiesen. Die Patienten wurden umfangreich über die Therapie und mögliche Nebenwirkungen (insbesondere potentielle Reaktionen betreffs Nieren, Speichel-

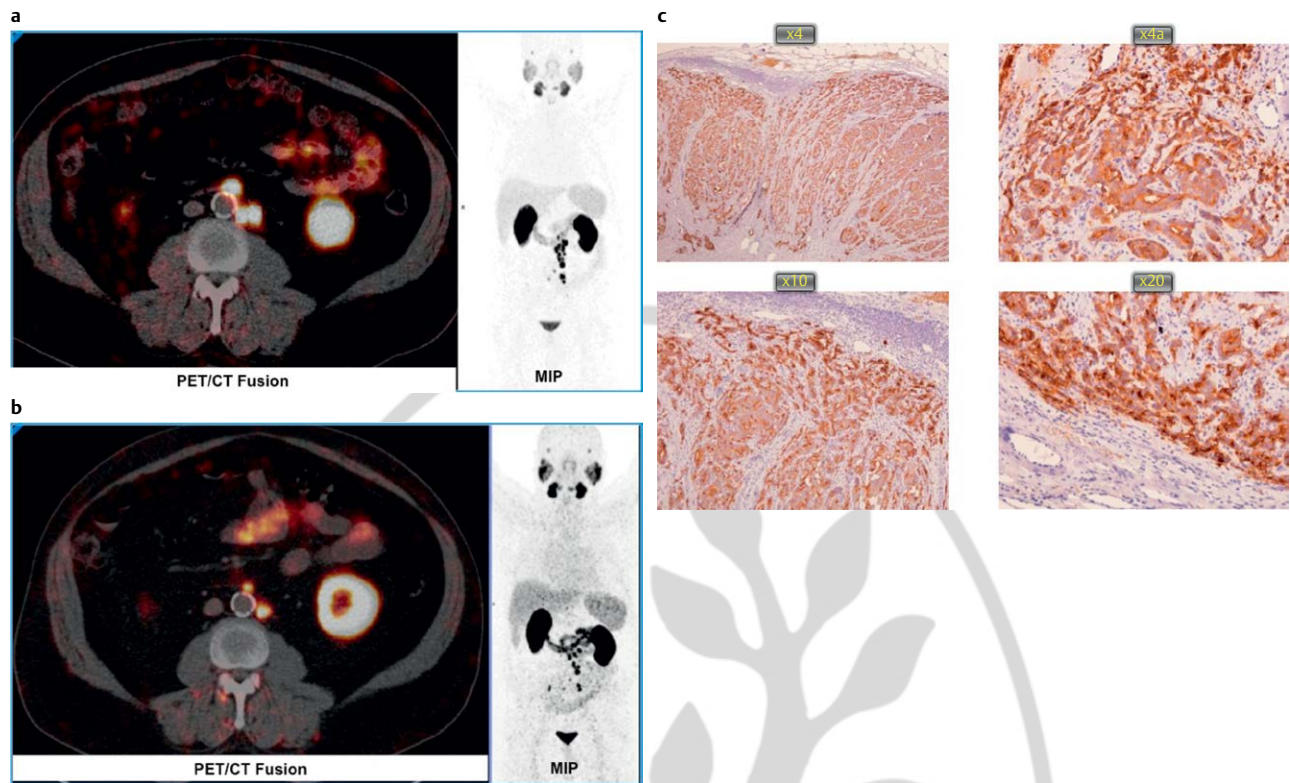


Abb. 1 a–c (Ga-68 PSMA zur Rezidivdiagnostik und Therapieverlaufskontrolle/Patientenmanagement)

66-jähriger Patient. Adenokarzinom der Prostata mit lymphonodulärer Metastasierung (Erstdiagnose 05/2007), initiale Tumorklassifikation pT3b pN1 cM0 R0, Gleason-Score 7a (3+4), Z.n. Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie mit Nachweis von Metastasen in 2/7 Lymphknoten rechts und 1/6 Lymphknoten links. Intermittierende LH/RH-Analoga-Therapie (03–06/2008), Salvage-Radiatio der Prostataloge ohne PSA-Ansprechen (2008), danach komplette Androgenblockade mit Bicalutamid (ab 03/2010), Umstellung auf LH/RH-Analoga und maximale Androgenblockade sowie Teilnahme an der TAK700-Studie (Orteronel vs. Placebo, 11/2011). Wegen Progress Chemotherapie mit Docetaxel (2 Zyklen,

07–08/2012), partielle Remission unter Therapie mit Abirateron (seit 08/2012), danach Therapie mit Enzalutamid (seit 01/2014), danach erneut 6 Zyklen Chemotherapie mit Docetaxel (06–10/2014). Die Ga-68 PSMA PET/CT-Untersuchungen im Juni 2014 **a** sowie im Dezember 2014 **b** zeigen molekular-bildgebend ein mäßiges Ansprechen (minor remission) auf die Chemotherapie. Biochemisch ebenfalls geringer Response (PSA 1,87 ng/ml 12/2014, Voruntersuchung 10,12 ng/ml 06/2014). Nach der PET 12/2014 erfolgte eine ausgedehnte abdominelle Lymphadenektomie. Immunohistochemisch **c** wurde eine intensive PSMA Expression der Metastasen bestätigte. Der PSA-Wert lag 3 Monate postoperativ bei 0,284 ng/ml.

drüsen und Knochenmark) aufgeklärt und ebenso darüber, dass es sich um einen sogenannten „Heilversuch“ handelt [9]. Die mittlere applizierte Aktivität pro Behandlungszyklus betrug 5,7+0,7 GBq (Spanne 3,6–8,6 GBq). Zahlreiche Patienten wiesen klinische Symptome auf, wobei ossäre Schmerzen im Vordergrund standen, einige Patienten waren opioidpflichtig. Bei allen Patienten war zuvor eine Ga-68 PSMA-PET/CT erfolgt, aufgrund derer die Therapieindikation bestätigt wurde.

Patientenselektion und Follow-up (s. auch Tab. 1–3)

Das Behandlungsprotokoll für die PRLT wurde auf den einzelnen Patienten zugeschnitten (personalisiert), wobei die zu applizierende Aktivität, die Anzahl der Behandlungskurse und das Zeitintervall zwischen den einzelnen Therapieapplikationen von verschiedenen Faktoren abhängig gemacht wurde, wie z.B. Höhe des Uptakes im Ga-68 PSMA-PET/CT vor Therapie, Nierenfunktion (gemessen anhand von Serum-Kreatinin, der tubulären Extraktionsrate, welche mittels Tc-99m MAG₃-Szintigrafie und Clearance-Messung bestimmt wurde, sowie der GFR, die teils nach der Cockcroft-Gault Formel errechnet, teils mittels Tc-99m DTPA bestimmt wurde). Weitere Faktoren waren die Knochenmarkreserve (Differenzial-Blutbild), frühere Behandlungen und

Tab. 1 Indikationen zur Radioligandentherapie mittels Lu-177 PSMA.

Metastasierte Prostata-Adenokarzinome
Progress trotz kompletter Androgendeprivation (mCRPC)
Status nach/unter Hormontherapie (LH-RH Agonisten/Antagonisten)
Testosteron < 50 ng/dl (< 2,0 nM)
Progress nach Hormontherapie mit Abiraterone/Enzalutamid
Progression nach Chemotherapie (a oder b muss zutreffen):
a) Taxan-basierte Chemotherapie (pausiert für 6 Wochen)
b) Ungeeignet für Chemotherapie
Ungeeignet für Alpharadin-Therapie (LK oder Organmetastasen)
Tumorprogress (a oder b muss zutreffen):
a) PSA-Progress nach PCWG2-Kriterien
b) Bildgebend Progress (RECIST): CT, MRT, Szintigrafie, PET/CT

des Allgemeinzustand der Patienten (Karnofsky-Status). Das Ansprechen auf die Therapie wurde sowohl molekular-bildgebend (EORTC-Kriterien) als auch morphologisch mittels CT (RECIST 1.1) anhand der Ga-68 PSMA-PET/CT Verlaufskontrollen 8–10 Wochen nach Therapie bestimmt. Bei allen Patienten wurde darüber hinaus der Verlauf des Serum-PSA dokumentiert sowie die Laborwerte (Blutbild, Nierenfunktionsparameter, Leberwerte, Elektrolyte u.a.) bestimmt. Bei 27 Patienten war ein zumindest

Tab. 2 Voraussetzungen für Radioligandentherapie mittels Lu-177 PSMA.

Intensive Speicherung der Metastasen im ^{68}Ga -PSMA-PET/CT
Lebenserwartung > 6 Monate
ECOG Performance Status 0 oder 1/Karnofsky-Index > 60 %
MAG 3-Szintigrafie vor der 1. PRLT
Normales Serumkreatinin (Kreatininclearance > 60 ml/min)
Aktueller PSA-Wert
Erythrozyten > 3,5 Hb-Wert > 6 mmol/l
Leukozyten > $3,5 \times 10^9/\text{L}$
Thrombozyten > $100 \times 10^9/\text{L}$
Normale Leberparenchymfunktion
Schriftliches Einverständnis des Patienten nach Aufklärung über Heilbehandlung
Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Tab. 3 Radioligandentherapie mittels Lu-177 PSMA: Kontraindikationen.

Aktive Infektionen, symptomatische Virushepatitis
Schwere KHK, Myokardinfarkt oder arterielle Embolie innerhalb der letzten 3 Monate
Schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klassifikation > III-IV)
Hirnmetastasen
Rasch progrediente Zweitmalignome
Hydronephrose, fortgeschrittene Niereninsuffizienz
Nephrotoxische Medikamente (z. B. Aminoglykoside)
Knochenmarkinsuffizienz (z. B. nach ausgedehnter perkutaner Radiatio)

3-monatiges Follow-up nach dem letzten Therapiekurs vorhanden (3–17 Monate nach der ersten Applikation).

Radiochemie

Die Lu-177-Markierung des mit DOTAGA gekoppelten PSMA-Liganden TUM1 (DOTAGA-FFK(Sub-KuE) sowie von PSMA-I&T (DOTAGA-(I-y)fk(Sub-KuE) erfolgte in GMP-Qualität mittels eines vollautomatisierten Moduls (SCINTOMICS GRP) [7].

Kurz zusammengefasst wird der PSMA-Ligand mit Lu-177 Cl_3 bei 90° Natriumacetat-Puffer (0,4 M, pH 5,5) zur Reaktion gebracht. Anschließend erfolgt eine Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung und die Sterilfiltration. Die Qualitätskontrolle zur Markierungsausbeute erfolgte mittels Radio-HPLC, Radio-TLC, außerdem wurde ein LAL-Test durchgeführt und Sterilität überprüft. Die radiochemische Markierungsausbeute betrug in allen Fällen über 98 %.

Nierenschutz und Applikation der Therapieaktivität

Zur renalen Protektion erhielt jeder Patient 1600 ml einer Aminosäurelösung (5 % Lysin HCL und 10 % L-Arginin HCL) in gleicher Weise, wie dies bei der peptidvermittelten Radionuklidtherapie (PRRT) von neuroendokrinen Tumoren in bewährter Weise seit über 15 Jahren erfolgt [10]. Die Aminosäureprotektion wurde 30 min vor der Infusion der Therapieaktivität gestartet und danach für weitere 4 Stunden fortgeführt. Die Infusion der Therapieaktivität erfolgte intravenös über 10–15 min im Bypass zur Aminosäureinfusion über ein spezielles Therapieinfusionssystem, wie bereits andernorts für markierte Somatostatinanaloga publiziert [11], mit dem inzwischen in unserem Zentrum Erfahrungen bei über 4500 Therapieapplikationen vorliegen.

Dosimetrie

Zur Dosimetrie ist die Ermittlung von Zeitaktivitätskurven in den Targetläsionen sowie im Normalgewebe erforderlich, wozu die Biodistribution und Biokinetik der Therapiesubstanz ermit-

telt werden muss [12, 13]. Die mittleren absorbierten Organ- und Tumordosen wurden nach dem MIRD-Schema berechnet [14, 15]. Die Zeitaktivitätskurven wurden anhand von seriellen posttherapeutischen Szintigrafien unter Verwendung der Gammastrahlung des Lu-177 ermittelt und die mittlere absorbierte Dosis anhand der Software OLINDA/EXM berechnet, wie andernorts ausführlich beschrieben [16]. Hierzu wurden planare Szintigramme direkt nach Applikation sowie 2–4 Stunden und 24, 48 und 72 Stunden p.i. akquiriert (posteriore und anteriore Ganzkörperszintigramme). Zusätzlich wurden SPECT/CT-Aufnahmen interessierender Tumorregionen angefertigt. Des Weiteren erfolgte die Ermittlung der Blutkinetik anhand serieller Messungen, beginnend direkt nach Applikation der Therapieaktivität bis 5 Tage nach Applikation (Details siehe [7, 19]).

Die nach Therapie angefertigten planaren Ganzkörperszintigramme sowie die SPECT/CT-Aufnahmen zeigten eine hohe und spezifische Anreicherung des Radiotherapeutikums in den Metastasen (Abb. 2).

Eine partielle Remission der Tumorerkrankung wurde basierend auf den Auswertungen der Ga-68 PSMA-PET/CT Untersuchung (molekular-bildgebender Therapiereponse) bei 11 Patienten beobachtet (in Korrelation zum Abfall des Serum-PSA nach Therapie) und bei 6 Patienten aufgrund der morphologischen Bildgebung (RECIST) mittels CT (Abb. 3). Der Therapieerfolg scheint hierbei mit der kumulativ applizierten Aktivität bzw. erzielten Tumordosis zu korrelieren [18].

Ein stabiler Krankheitsverlauf wurde bei 9 (molekular-bildgebender Response) bzw. bei 14 Patienten (morphologischer Response) beobachtet. Eine signifikante Korrelation war einerseits zwischen dem Abfall des Serum-PSA und dem anhand des PET/CT bestimmten molekularen Response festzustellen, als auch der Verbesserung der klinischen Symptomatik bei den Patienten.

Die dosimetrischen Messungen zeigten eine rasche Abnahme der Blutaktivität mit einer Halbwertszeit von 24 bis 91 Stunden für die Retention im Ganzkörper [19]. Es erfolgte eine überwiegend renale Ausscheidung, wobei der Nieren-Uptake zwischen 3 und 5 % der applizierten Aktivität betrug eine relativ rasche renale Elimination mit einer Halbwertszeit von 20–57 Stunden zu beobachten war. Hingegen zeigten Lymphknoten- und Knochenmetastasen eine deutlich längere Verweildauer der Therapiesubstanz mit einer Halbwertszeit von 52–149 Stunden. Die Organ- und Tumordosen errechneten sich wie folgt: Ganzkörper $0,02 \pm 0,01 \text{ mGy/MBq}$, Nieren $0,33 \pm 0,15 \text{ mGy/MBq}$ und Tumorerde $0,14\text{--}5,5 \text{ mGy/MBq}$.

Bei keinem der Patienten traten direkt nach der Applikation oder in den nachfolgenden Tagen bedeutsame Nebenwirkungen auf (keine Übelkeit, kein Erbrechen, keine sonstigen allgemeinen Nebenwirkungen), mit Ausnahme von wenigen Patienten mit ausgedehnten und hochintensiv speichernden Knochenmetastasen, bei denen kurzzeitig mehrere Stunden nach Applikation der Therapieaktivität ein sogenanntes Flare-Phänomen zu beobachten war (Abb. 4).

Auch die umfangreichen Untersuchungen nach Therapie mit regelmäßiger Bestimmung hämatologischer Parameter, der Nierenwerte, der Lebertransaminasen sowie szintigrafische Kontrollen mittels Tc-99m MAG₃ und die gezielte Befragung der Patienten betreffs möglicher Speicheldrüsentoxizität ergab keinerlei Auffälligkeiten. Besonders bemerkenswert ist, dass auch im Langzeitverlauf keine renale Toxizität sowie kein signifikanter Abfall der Blutzellen zu beobachten war.

Zusammenfassend scheint die peptidvermittelte Radio-Liganden-Therapie mit Lu-177 markiertem PSMA-Liganden eine ä-

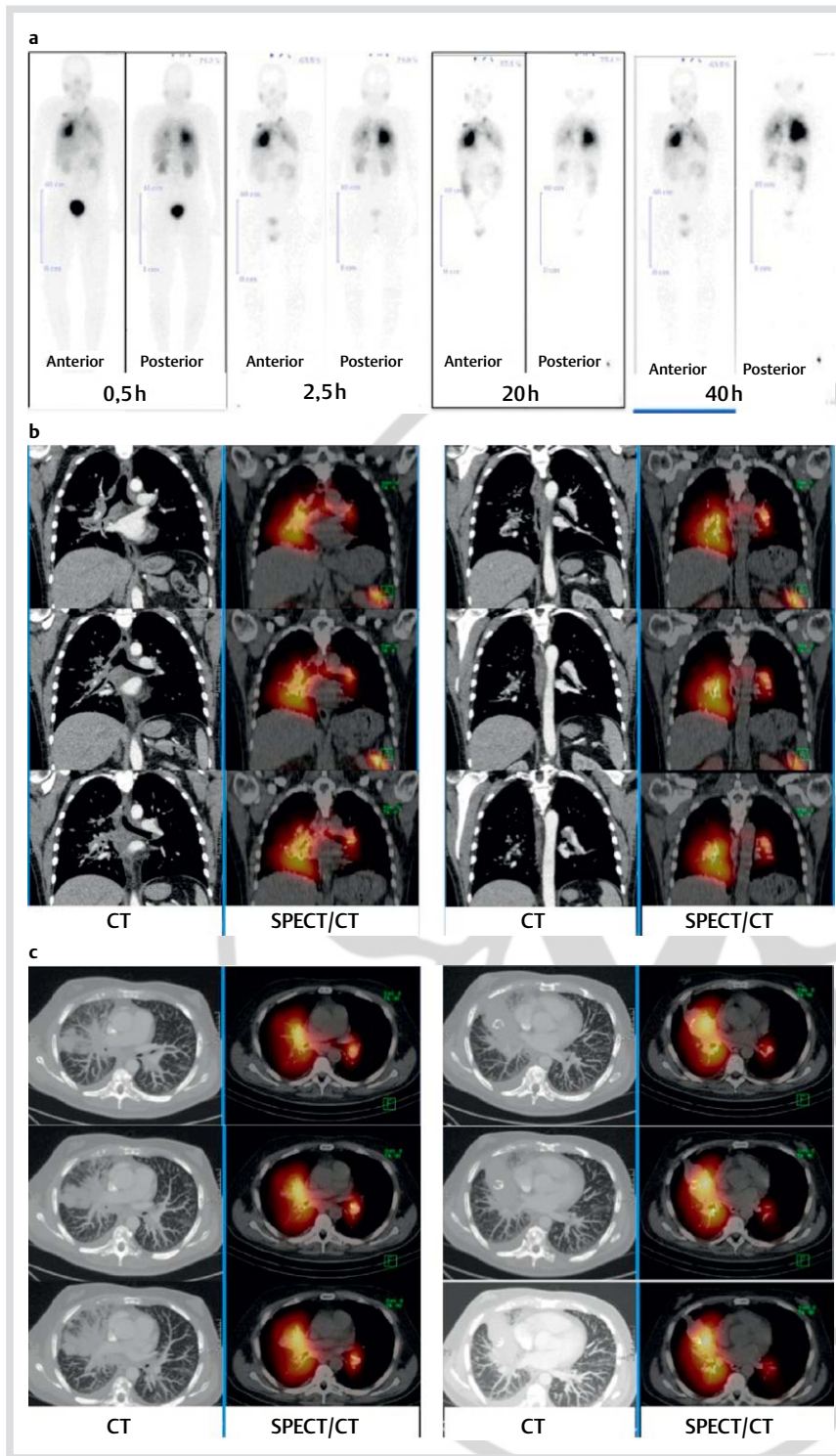


Abb. 2 a–c (peptidvermittelte Radioligandentherapie – PRLT – eines ausgedehnt pulmonal metastasierten Prostatakarzinoms). 51-jähriger Patient. Prostata-Adenokarzinom (initial pT3a pN1 cM0, Gleason-Score 9, ED 03/2009). Z.n. Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie, initiales PSA 3 ng/ml postoperatives PSA 0,11 ng/ml. Nachfolgend extensive pulmonale Filiae sowie ausgedehnte mediastinale Lymphknoten- und polytope ossärer Metastasen. Antiandrogene Therapie mit Bicalutamid, Enantone sowie Biphosphonaten. Perkutane Strahlentherapie bis 08/2009. Histologisch Nachweis von Lungenmetastasen (08/2010), daraufhin Chemotherapie mit Docetaxel (9 Zyklen, 01–09/2011) und Behandlung mit Arbirateron, Enzalutamid, Denuosmab sowie Etinylostradiol (2011–2014). Die Indikation zur PRLT ergab sich aufgrund der progredienten beidseitigen pulmonalen Metastasen, die eine intensive PSMA-Expression im PET/CT aufwiesen. Bronchoskopisch wurde ein ausgeprägter metastatischer Befall des Bronchialsystems nachgewiesen mit subtotalem Verschluss des rechten Oberlappen- und des rechten Unterlappenbronchus sowie vollständigem Verschluss des Mittellappenbronchus und tumorverdächtige Schleimhautveränderungen auch im linksseitigen Bronchialsystem. Der PSA-Wert betrug vor Therapie lediglich 181,9 ng/ml. Die seriellen Lu-177 PSMA Ganzkörperszintigramme **a** und die koronalen SPECT/CT-Bilder des Thorax **b** sowie die transversalen Schnitte **c** zeigen eine intensive Anreicherung des Radiotherapeutikums in den ausgedehnten bipulmonalen Metastasen. Die Therapie wurde von dem Patienten nahezu nebenwirkungsfrei toleriert.

ßerst vielversprechende Therapieoption zur Behandlung von metastasierten, kastrationsresistenten, progredienten Prostatakarzinomen zu sein. Besonders bemerkenswert sind die hohen erzielten Tumordosen (aufgrund der intensiven Akkumulation des Radiotherapeutikums und der spezifischen Aufnahme in den Metastasen), sowie die nahezu fehlende Toxizität, was insbesondere die Nierenfunktion, hämatologische Auswirkungen auf das Blutbild sowie die Funktion der Speicheldrüsen betrifft.

Zukunftsperspektiven

Systematische, prospektive (möglichst multizentrische) randomisierte Studien mit Lu-177-PSMA Liganden zur systematischen Erforschung der peptidvermittelten Radio-Liganden-Therapie erscheinen dringend notwendig. Hierbei sollten Fragen, wie die maximal zu applizierende Aktivität pro Zyklus, der Zeitabstand zwischen den Therapieapplikationen und die Gesamtzahl der Therapiezyklen ebenso betrachtet werden wie die Kombination der PRLT mit verschiedenen Hormonsynthese-Inhibitoren und

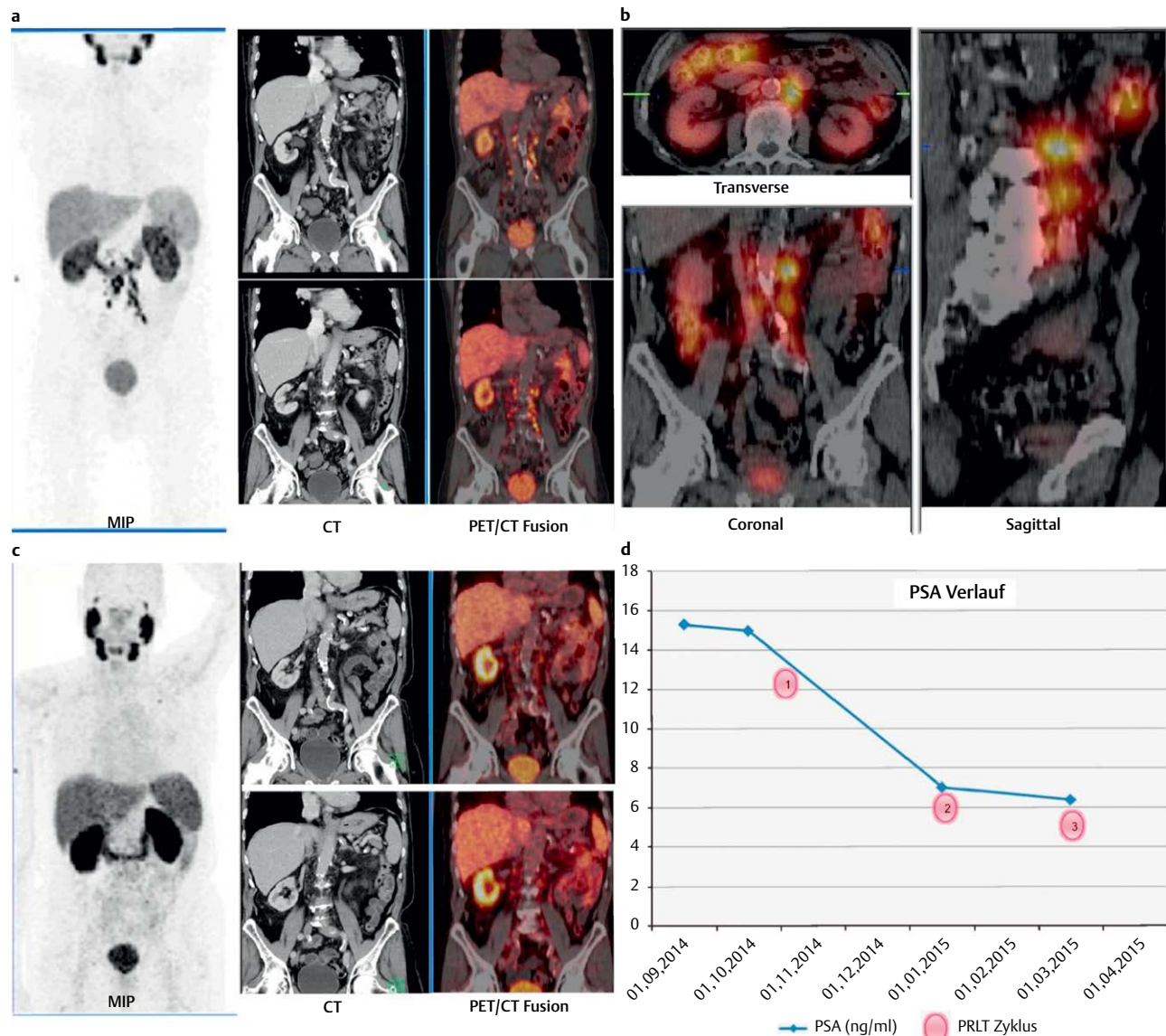


Abb. 3 a–d (peptidvermittelte Radioligandentherapie – PRLT – eines ausgedehnt lymphonodulär metastasierten Prostatakarzinoms). 76-jähriger Pat. Prostata-Adenokarzinom mit lymphonodulärer und ossärer Metastasierung (ED 07/2010). Initiale Tumorklassifikation pT3b pN0 cM1 L1 V0, G3, Gleason-Score 9 (5+4), Z.n. radikale Prostatovesikulektomie (R1-Resektion links apikal) und pelviner Lymphadenektomie (07/2010). Antihormonelle Therapie mit LHRH-Analoga (04/2011–03/2014) sowie perkutane Radiation einer Metastase in der 7. Rippe links mit 40 Gy (07–08/2012), danach bei PSA-Progress Hemmung der Androgen-Biosynthese

mit Arbirateron und bei weiterem PSA-Anstieg Einsatz des Androgenantagonisten Enzalutamid (06–09/2014); trotz maximaler Androgenblockade weiterer PSA-Progress, daraufhin Chemotherapie mit Docetaxel, Abbruch nach einem Zyklus (05/2014) wegen schwerer Nebenwirkungen. Die Ga-68 PSMA PET/CT (**a**, vor Therapie) zeigt molekularbildgebend eine nahezu komplette Rückbildung (**c**, nach Therapie) der intensiv PSMA-exprimierenden Lymphknotenmetastasen (**b**, SPECT/CT während der ersten Therapie) nach 2 Zyklen PRLT mit jeweils 5,5 GBq Lu-177 PSMA. Es kam zu einem signifikanten Abfall des Serum-PSA um 58,3% nach der zweiten PRLT.

radiosensibilisierenden Substanzen (z.B. Disulfiram, [20]). Sobald hierzu Daten vorliegen, sollte auch der Frage nachgegangen werden, ob eine frühere Anwendung der PRLT – etwa bei Hochrisikopatienten mit entdifferenzierten Metastasen, die eine hohe PSMA-Expression und niedrige PSA-Werte bzw. geringe Androgenrezeptorexpression aufweisen – gerechtfertigt ist.

Danksagung

Wir danken allen Zuweisern und mitbehandelnden Kollegen für die exzellente und kollegiale Zusammenarbeit. Besonderer Dank

gilt hierbei Herrn Frank Schulenburg, Facharzt für Urologie/Proktologie (Hamburg) und Dr. Thomas Löber, Facharzt für Urologie (Sömmmerda) für die ausgezeichnete Kooperation. Herrn PD Dr. Manfred Eiber und Herrn Prof. Dr. Markus Schwaiger sei an dieser Stelle für die hilfreiche Diskussion bei der Indikationsstellung sowie möglichen Kontraindikationen (• Tab. 1–3) gedankt.

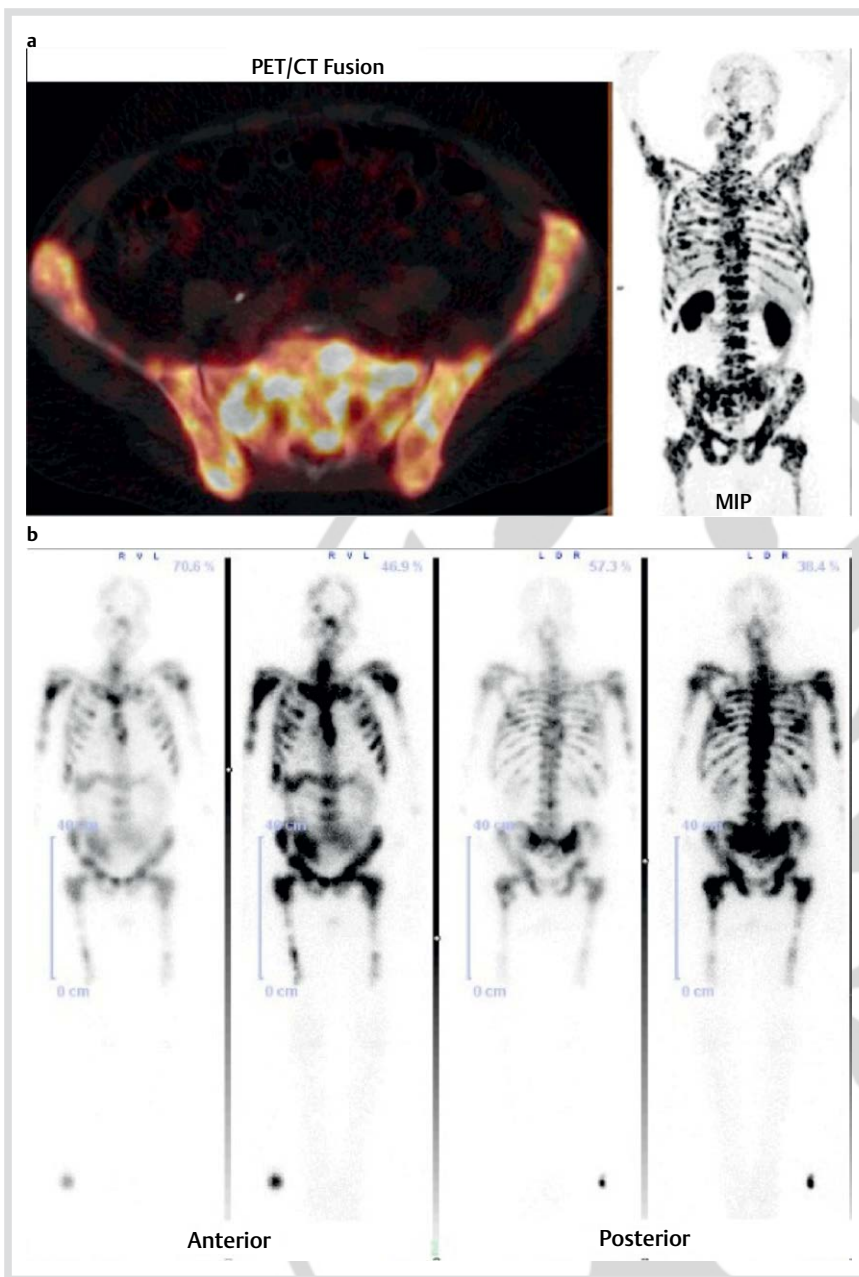


Abb. 4 a–b (peptidvermittelte Radioligandentherapie – PRLT – eines fulminant ossär metastasierten Prostatakarzinoms mit ausgeprägter Schmerzsymptomatik).

74-jähriger Pat. mit gering (partiell neuroendokrin) differenziertem Prostata-Adenokarzinom mit ausgedehnter ossärer sowie polytofer lymphonodulärer Metastasierung (ED 02/2014).

Erstsymptome Dysurie und Pollakisurie in 12/2013. Initiale Tumorklassifikation pT3b pN1 pM1 L1 V1 Pn1 (Stadium IV), Proliferationsindex (Ki-67) 5 %, immunhistochemisch Expression von Chromogranin A und Synaptophysin. Eine Biopsie (rechter Beckenkamm) bestätigte die ossäre Filialisierung. Hormonsuppressive Therapie ab 04/2014. Zunahme der ossären Metastasierung im Ga-68 PSMA PET/CT **a** trotz palliativer radikaler Prostatovesikulektomie 05/2014 und 9 Zyklen Taxotere-Chemotherapie (08–10/2014).

Aufgrund der intensiven PSMA-Expression in den disseminierten Metastasen erhielt der Patient 2 Kurse Lu-177 PSMA; posttherapeutisch „Super-can“ mit nur geringem renalen Uptake und kaum nachweisbarer Speicherung in den Speicheldrüsen **b**. Trotz des extensiven ossären Befalls wurde die Therapie ohne jegliche Hämatotoxizität toleriert. Klinisch kam es zu einer deutlichen Besserung der zuvor ausgeprägten Schmerzsymptomatik.

Literatur

- 1 Brannen GE, Gomolka DM, Coffey DS. Specificity of cell membrane antigens in prostatic cancer. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 127–138
- 2 Robinson MB, Blakely RD, Couto R et al. Hydrolysis of the brain dipeptide N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Identification and characterization of a novel N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain. *J Biol Chem* 1987; 262: 14498–14506
- 3 Foss CA, Mease RC, Fan H et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4022–4028
- 4 Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013; 54: 380–387
- 5 Chen Z, Penet M, Nimmagadda S et al. PSMA-Targeted Theranostic Nanoplex for Prostate Cancer Therapy. *ACS Nano* 2012; 6: 7752–7762
- 6 Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a 124I/131 I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1280–1292
- 7 Weineisen M, Simecek J, Schottelius M et al. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Research* 2014; 4: 63
- 8 Kulkarni HR, Weineisen M, Mueller D et al. First clinical results with Lu-177 PSMA-TUM1 for the treatment of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2014; 55 (Suppl 1): 10
- 9 http://www.bfarm.de/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/_node.html
- 10 Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 800–816
- 11 Kratochwil C, Giesel FL, Leotta K et al. PMPA for Nephroprotection in PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 293–298
- 12 Stabin MG, Siegel JA. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys* 2003; 85: 294–310
- 13 Sgouros G. Dosimetry of internal emitters. *J Nucl Med* 2005; 46: 18S–27S

- 14 Schuchardt C, Kulkarni HR, Prasad V *et al.* The Bad Berka dose protocol: comparative results of dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy using (177)Lu-DOTATATE, (177)Lu-DOTANOC, and (177)Lu-DOTATOC. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer 2013; 194: 519–536
- 15 Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G *et al.* MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry–standardization of nomenclature. J Nucl Med 2009; 50: 477–484
- 16 Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med 2005; 46: 1023–1027
- 17 Forrer F, Krenning EP, Kooij PP *et al.* Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2009; 36: 1138–1146
- 18 Kratochwil C, Giesel FL, Eder M *et al.* [(177)Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015
- 19 Schuchardt C, Weineisen M, Wiessalla S *et al.* Biodistribution and dosimetry of Lu-177 PSMA in metastasized castrate resistant prostate cancer patients. J Nucl Med 2014; 55 (Suppl 1): 641
- 20 Thoma C. Prostate cancer: copper unlocks therapeutic potential of disulfiram. Nat Rev Urol 2014; 11: 664

