

Factsheet

Theragnostik in der Nuklearmedizin: Präzisionsbildgebung plus Radioligandentherapie

Die Präzisionsmedizin spielt eine wichtige Rolle in der Onkologie: Diagnostik und Therapie sind oft aussichtsreicher, wenn sie für den Patienten maßgeschneidert sind. Besonders vorteilhaft ist es, wenn sich beide ergänzen. Dies ist das Prinzip der Theragnostik (gelegentlich auch als „Theranostik“ bezeichnet), einer Form des Patientenmanagements mit direkt aufeinander abgestimmter Befunderhebung und Behandlung. Das theragnostische Prinzip wird beispielsweise beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) bereits angewendet.

Theragnostische Verfahren auf Basis spezieller Radiopharmaka spielen in der modernen Radio-Onkologie eine wichtige Rolle.¹ Die Verfahren funktionieren nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip: Das immer gleiche Schloss – eine Zielstruktur, etwa ein Rezeptor oder Protein auf Tumorzellen – wird von einem Liganden dieses Rezeptors adressiert. Das an den Liganden gekoppelte Radioisotop unterscheidet sich, je nachdem, ob es gerade um die Diagnose oder um die Therapie der Erkrankung geht.

Die diagnostischen und therapeutischen Radiopharmaka haben eine kurze Halbwertszeit und ihre Produktion ist anspruchsvoll. Die therapeutischen Radiopharmaka werden daher immer direkt für einen bestimmten Patienten auf Anforderung produziert.

Diagnostik: Präzisionsbildgebung mittels PET/CT

Für die diagnostische Darstellung der Zielstrukturen wird der Ligand mit einem Radioisotop gekoppelt, das β^+ -Partikel (Positronen) aussendet. Das so entstandene diagnostische Radiopharmakon wird dem Patienten in die Blutbahn injiziert. Ist die Zielstruktur, das „Schloss“, bei ihm vorhanden – auch in kleinsten Mengen –, dann dockt das Radiopharmakon dort an. Das Positronen-abgebende Radiopharmakon kann mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) dargestellt werden; die so entstandenen Bilder werden in den meisten Fällen noch mit anatomischen Aufnahmen aus einer Computertomografie (CT) kombiniert. So werden detailliert die Manifestationsorte der Zielstruktur gezeigt, etwa eines Rezeptors, der gehäuft auf Tumorgewebe vorkommt. Das ermöglicht bei einigen Krebserkrankungen nicht nur die Erstdiagnose der Erkrankung, sondern auch die Bewertung des Verlaufs und des Therapieerfolgs.^{2,3}

Therapie: Radioligandentherapie (RLT)

Eine wichtige Grundidee der Theragnostik ist: „If you can see it, you can treat it“. Bei einem Patienten, der „positiv“ für die Zielstruktur ist, kann nun ein Ligand, der an die gleiche Zielstruktur bindet, mit einem anderen Radioisotop beladen werden, das energiereiche Alpha- oder Betapartikel emittiert. Die Emission des therapeutischen Radiopharmakons schädigt die markierten Zellen und deren Mikroumgebung. Die anvisierten Zellen, z. B. Krebszellen, werden an der weiteren Zellteilung gehindert oder in die Apoptose, den genetisch gesteuerten Zelltod, getrieben.⁴

Geeignete Zielstruktur beim Prostatakarzinom: der phänotypische Biomarker PSMA

Voraussetzung für die Anwendung des theragnostischen Prinzips ist eine geeignete Zielstruktur, die idealerweise im gesamten Krankheitsverlauf genutzt werden kann.

Genmutationen in den Krebszellen sind nicht bei allen Krebserkrankungen ein geeignetes Ziel; sie können sich bei Krankheitsprogress oder unter dem Selektionsdruck durch die Therapie verändern. Eine häufige Folge ist, dass Primärtumor und Metastasen unterschiedliche Genmuster aufweisen und selbst innerhalb eines Tumors genetische Heterogenität herrscht. So sind die mit hohem Aufwand gewonnenen Biopsien längst nicht immer repräsentativ für das gesamte Tumorgewebe.⁵⁻⁹ Hinzu kommt, dass bei einer Erkrankung wie dem Prostatakrebs viele unterschiedliche Treibermutationen existieren, von denen etliche nur jeweils bei wenigen Patienten (< 5%) vorhanden sind.¹⁰

Einen Ausweg bieten phänotypische Biomarker, die unabhängig vom exakten genetischen Muster der Krebszellen von diesen exprimiert werden. Ein solcher Marker wurde für das Prostatakarzinom entdeckt: Das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) wird auf der Oberfläche von Prostatakrebszellen in 100- bis 1.000-fach größerer Menge exprimiert als auf gesundem Prostatagewebe oder einigen anderen Geweben. PSMA ist bei 80% der Männer mit Prostatakrebs¹¹⁻¹⁴ und bei 87% der Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC)¹⁵ nachweisbar. Dabei gilt die erhöhte Expression bei fast allen Adenokarzinomen der Prostata sowohl für primäre Läsionen als auch für metastatische Läsionen in Knochen, Lymphknoten, Rektum und Lunge.^{16,17}

Das Transmembranprotein PSMA bietet in seinem extrazellulären Anteil einen Ansatzpunkt für Liganden, die mit einem diagnostischen oder therapeutischen Radioisotop beladen sind. Hat das Radiopharmakon erst einmal an PSMA angedockt, wird es in die Krebszellen internalisiert, sodass dies zu Strangbrüchen der DNA führen kann und zur Apoptose.¹⁸⁻²³ Dieser Ansatz wurde in einer Phase-III-Studie untersucht.¹⁴

Referenzen

1. Zoi V et al *Diagnostics* 2023; 13(19):3064.
2. Filippi L et al., *Expert Rev Med Devices* 2020; 17: 331-343.
3. Rösch F, Baum RP, *Dalton Trans* 2011; 40: 6104-6111.
4. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Fact sheet: Targeted radionuclide therapy and prostate cancer. <http://www.snmmi.org/AboutSNMMI/Content.aspx?ItemNumber=12772> (zuletzt abgerufen am 25.03.2024).
5. Maia MC et al., *Nat Rev Urol* 2020; 17: 271-291.
6. Li L et al., *Sci Signal* 2014; 7: ra47.
7. Visakorpi T et al., *Nat Genet* 1995; 9: 401-406.
8. Magi-Galluzzi C et al., *Mod Pathol* 1997; 10: 839-845.
9. Koivisto P et al., *Cancer Res* 1997; 57: 314-319.
10. Armenia J et al., *Nat Genet* 2018; 50: 645-651.
11. Hupe MC et al., *Front Oncol* 2018; 8: 623.
12. Hope TA et al., *J Nucl Med* 2017; 58: 1956-1961.
13. Pomykala KL et al., *J Nucl Med* 2020; 61: 405-411.
14. Minner S et al., *Prostate* 2011; 71: 281-288.
15. Sartor O et al., *N Engl J Med* 2021; 385: 1091-1103.
16. Kiess AP et al. *QJNucl Med Mol Imaging* 2015; 59 (3):241-68.
17. Bostwick DG et al. *Cancer* 1998; 82(11):2256-2261.
18. Rajasekaran SA et al., *Mol Biol Cell* 2003; 14: 4835-4845.
19. Ruigrok EAM et al., *Pharmaceutics* 2019; 11.
20. Liu H et al., *Cancer Res* 1998; 58: 4055-4060.
21. Teo MY et al., *Cancer J* 2016; 22: 347-352.
22. Sgouros G et al., *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 589-608.
23. Ferdinandus J et al., *Curr Opin Urol* 2018; 28: 197-204.

###

Pressekontakt

Sophie Grundmann
Communications & Engagement Manager
Novartis Pharma GmbH
sophie.grundmann@novartis.com