

Theragnostik mit Radioliganden

Wirkprinzip bei Prostatakrebs

Welche Rolle spielt das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) bei der Diagnostik?

PSMA beim Prostatakarzinom – ein präzisionsmedizinischer Ansatz

Das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) wird in Prostata-Epithelzellen exprimiert, bei Prostatakrebs wird die Expression weiter hochreguliert.^{1,2}



PSMA wird in hohem Maße bei mehr als **80%** der Männer mit Prostatakrebs,^{1,3-6} und bei **87%** der Männer mit kastrationsresistentem Prostatakrebs nachgewiesen.⁵

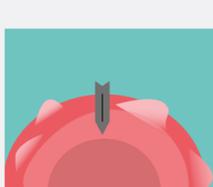
PSMA wird auch in bestimmten Geweben außerhalb der Prostata exprimiert, beispielsweise in den Nieren, dem Dünndarm und den Speicheldrüsen, allerdings in **geringerem** Maße als in der Prostata.⁹⁻¹¹

 Studien belegen, dass eine **hohe Expression** mit einem **fortgeschrittenen Tumorstadium** assoziiert ist.^{4,7,8}
Zudem zeigen Studien, dass die Expression in Metastasen selbst nach einer Hormontherapie hoch bleibt.¹²

*im Vergleich zu gutartigem Prostatagewebe.

 Die **PSMA-Expression** ist ein **unabhängiger Indikator** für die **Prognose im Frühstadium** der Krankheit und ein **Prädiktor** für das **Wiederauftreten** der Krankheit.^{4,8}

PSMA bietet eine Möglichkeit, Prostatakrebszellen gezielt zu bekämpfen.^{13,14}



PSMA ist ein Transmembranprotein, das sich in der Zellmembran von Prostatakarzinomzellen befindet.^{1,15,16}



PSMA wird von Prostatakrebszellen exprimiert und die extrazelluläre Domäne von PSMA außerhalb der Zellmembran ist ein zugängliches Ziel für eine Ligandenbindung.^{15,16}

Die radioaktive Markierung von PSMA-Liganden mit Positron-abgebenden Radioisotopen (z.B. Gallium-68) hat zur erfolgreichen Entwicklung einer PSMA-gerichteten Bildgebung geführt.¹⁷

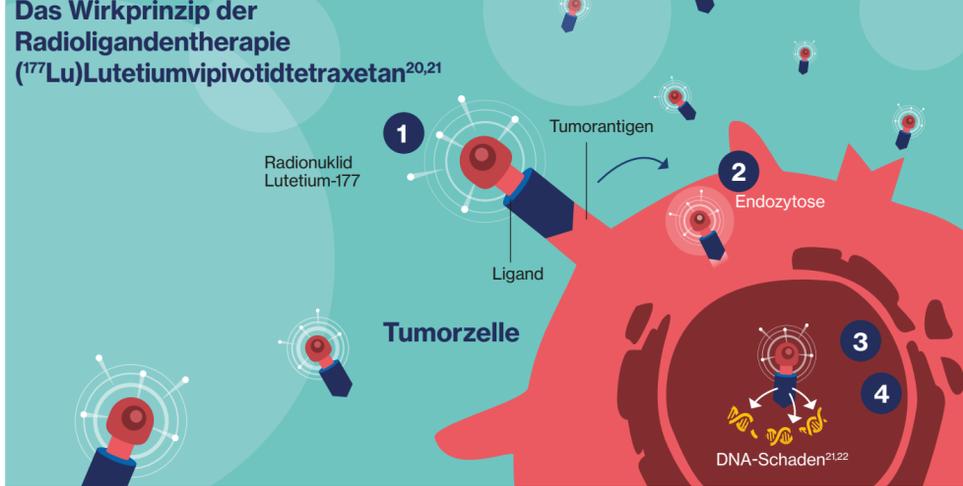
Was ist Pluvicto®?

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat (Pluvicto®) ist ein zielgerichteter Wirkstoff der in der Präzisionskrebsbehandlung eingesetzt wird.¹⁸ Lutetium-177 ist ein Elektronen-abgebendes Radioisotop (Beta-Strahler), das in einem Kernreaktor erzeugt wird.

Wer kommt für die Therapie/Behandlung in Frage?

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat wird in Kombination mit Androgendepressionstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR)-Signalwegs angewendet zur Therapie erwachsener Patienten mit oder ohne progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA)-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.¹⁹

Das Wirkprinzip der Radioligandentherapie (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat^{20,21}



- 1** Der Radionuklid-Ligand-Komplex bindet an das Tumorantigen, von wo er mit seiner Strahlung die erkrankte Tumorzelle und die Mikroumgebung erreicht.^{20,21}
- 2** Durch die Bindung an ein Tumor-assoziiertes Membranantigen, wird die Internalisierung über Endozytose in Gang gesetzt.^{20,21}
- 3** In der Folge strahlt das Radionuklid noch näher am Zellkern, was zu DNA-Strangbrüchen führt.^{19,22}
- 4** In den betroffenen Zellen wird die Apoptose (Zelltod) eingeleitet.^{19,22}

Was ist Locametz®?

Locametz® ist ein Kit für die Herstellung des diagnostischen Radiopharmakons Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid. Dieses besteht ebenfalls aus Chelator, Linker und Ligand (Tracer). Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wird ebenfalls an einen eigens hierfür entwickelten PSMA-Liganden gekoppelt und bindet selektiv an PSMA, das – wie beschrieben – vor allem auf Prostatakrebszellen exprimiert wird²³. Als Radionuklid kommt hier Gallium-68 zum Einsatz. Dieses gibt β^+ -Strahlung (Positronen) ab und kann mit Hilfe von Positronen-Emissions-Tomografie (PET) dargestellt werden. Die Präzisionsbildgebung hilft auch kleine Primärtumore und Metastasen nachzuweisen.²³

Bei diesem Verfahren erhält der Patient eine Injektion in eine Armvene und muss 45 bis 60 Minuten warten, damit das Material zirkulieren kann, bevor er sich dem Scan unterziehen kann. Die eigentliche Untersuchung dauert etwa 30 Minuten.



Die **PSMA-PET-Bildgebung** ermöglicht den Nachweis von Lokal-, Fern- und Mikrometastasen.^{16,24}

Wer kommt für die Diagnostik in Frage?

Das Diagnostikum Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA)-positiven Läsionen durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in den folgenden klinischen Situationen:

- Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der initialen kurativen Therapie,
- Verdacht auf ein PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum nach einer initialen kurativen Therapie,
- Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist.²³

Referenzen

- 1 Bostwick DG, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 1998;82(11):2256–2261.
- 2 Wright GL Jr, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol*. 1995;1(1):18–28.
- 3 Hope TA, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on management in patients with biochemically recurrent prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1956–1961.
- 4 Hupe MC, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis. *Front Oncol*. 2018;8:623.
- 5 Pomykala KL, et al. Total-body 68Ga-PSMA-11 PET/CT for bone metastasis detection in prostate cancer patients: potential impact on bone scan guidelines. *J Nucl Med*. 2020;61(3):405–411.
- 6 Sartor O, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021 June 23. doi: 10.1056/NEJMoa2107322 [Epub].
- 7 Marchal C, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol Histopathol*. 2004;19(3):715–718.
- 8 Israeli RS, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6357–6362.
- 9 Okeefe DS, et al. Comparative analysis of prostate-specific membrane antigen (PSMA) versus a prostate-specific membrane antigen-like gene. *Prostate*. 2004;58(2):200–210.
- 10 Troyer JK, et al. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. *Int J Cancer*. 1995;62(5):552–558.
- 11 Sokoloff RL, et al. A dual-monooclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine. *Prostate*. 2000;43(2):150–157.
- 12 Ananias HJ, et al. Expression of the gastrin-releasing peptide receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer. *Prostate*. 2009;69(10):1101–1108.
- 13 Hofman MS, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208–1216.
- 14 Maurer T, et al. Diagnostic efficacy of (68)Ga-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol*. 2016;195(5):1436–1443.
- 15 Israeli RS, et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*. 1993;53(2):227–230.
- 16 Silver DA, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81–85.
- 17 Food and Drug Administration. FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>. (Zuletzt abgerufen: März 2024).
- 18 Ruigrok EAM, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1339–1350.
- 19 Fachinformation Pluvicto®, aktueller Stand.
- 20 Benešová M, et al. *J Nucl Med*. 2015 Jun;56(6):914–920.
- 21 Kratochvíl C, et al. *J Nucl Med*. 2016 Aug;57(8):1170–1076.
- 22 Fendler WP, et al. *J Nucl Med*. 2017 Nov;58(11):1786–1792.
- 23 Fachinformation Locametz®, aktueller Stand.
- 24 Budäus L, et al. Initial evaluation of (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2016;69(3):393–396.