

## Nuklearmedizin

# Diagnostik und Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Kinga Szentesi<sup>a</sup>, Andreas Pfestroff<sup>b</sup>, Flavio Forrer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

<sup>b</sup> Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Marburg

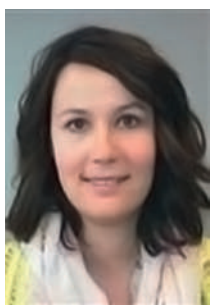
## Einführung

Das zuverlässige Staging eines Prostatakarzinoms ist essentieller Bestandteil für die Wahl einer optimalen Therapie. Bei einem biochemischen Rezidiv gilt bis anhin die Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) mit Fluor-18-Cholin (<sup>18</sup>F-Cholin) als bildgebende Methode der Wahl zur Detektion der Tumormanifestation. Eine Schwäche der Cholin-PET/CT ist jedoch die niedrige Sensitivität und Spezifität bei tiefen PSA-(prostataspezifisches Antigen-)Werten.

Seit wenigen Jahren wird in einigen Ländern, vornehmlich in Deutschland, die <sup>68</sup>Ga-(Gallium-68)-prostata-spezifische Membranantigen-(PSMA)-PET/CT erfolgreich durchgeführt. Dabei konnte die Überlegenheit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT gegenüber der <sup>18</sup>F-Cholin-PET/CT deutlich aufgezeigt werden. Darüberhinaus eignet sich das PSMA-Molekül hervorragend für eine Radio-Liganden-Therapie. Erste Erfahrungen zeigen vielversprechende Ergebnisse.

## Hintergrund

Das Prostatakarzinom (PCa) ist weltweit der häufigste maligne Tumor und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache unter Männern. Mit etwa 6100 diagnostizierten Fällen pro Jahr ist das PCa auch in der Schweiz die häufigste Krebserkrankung des männlichen Geschlechts. Betroffen sind in erster Linie Männer fortgeschrittenen Alters. Aufgrund steigender Lebenserwartungen und einer verbesserten Diagnostik ist in Zukunft mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz zu rechnen. Nach initial erfolgreicher Therapie des PCa entwickelt sich leider häufig ein (biochemisches) Tumorrezidiv. Die Tumorsuche mit konventionellen radiologischen Methoden stellt in diesen Fällen eine grosse Herausforderung dar. Der Einsatz von PSMA-Liganden in der PET/CT-Diagnostik wird seit einigen Jahren intensiv untersucht und ist dabei, die nuklearmedizinische Diagnostik entscheidend zu verbessern. Die daraus abgeleitete Radio-Liganden-Therapie für das fortgeschrittene Prostatakarzinom zeigt ebenfalls ausgesprochen vielversprechende Resultate und wird kontinuierlich weiterentwickelt.



Kinga Szentesi

## <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT

Der aktuell wohl vielversprechendste Tracer in der PET-Bildgebung seit Einführung der FDG (Fluordesoxyglukose) sind die Liganden des prostataspezifischen Membranantigens. Diese binden direkt an die extrazelluläre Domäne des PSMA. Bei einem Grossteil der Prostatakarzinome wird dieses Oberflächenantigen etwa 1000-fach stärker exprimiert als in normalen Prostatazellen. Im sonstigen Körper ist es nicht oder nur schwach nachweisbar [1]. Es eignet sich daher als Zielstruktur sowohl für die nuklearmedizinische Diagnostik als auch für die Therapie.

Die Grundstruktur der aktuell untersuchten PSMA-Liganden ist ein Glutaminsäure-Urea-Lysin-Motiv (Glu-urea-Lys), das an die katalytische Domäne des PSMA-Moleküls bindet. Ein guter Chelator zur Komplexierung von Ga<sup>3+</sup> ist der lipophile HBED-CC (N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-N,N'-diacetic acid). Dieser Ligand zeigt neben der hohen Rezeptoraffinität auch eine ausgezeichnete Gewebegängigkeit und diffundiert auch in solide Läsionen wie z.B. Knochenmetastasen.

Für die Bildgebung mittels PET wird seit Mai 2011 in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg <sup>68</sup>Ga-markiertes Glu-urea-Lys-HBED-CC (PSMA-11) verwendet (Abb. 1). Seither hat sich das neue Verfahren mit bemerkenswerter Geschwindigkeit verbreitet.

In einer im letzten Jahr veröffentlichten Studie wurden 37 Patienten verglichen, die innerhalb eines Monats sowohl eine Cholin-PET/CT als auch eine PSMA-PET/CT erhielten [2]. Es zeigte sich, dass die PSMA-PET/CT sowohl bei den SUV-(standardized uptake value-)Werten als auch beim Kontrast der PCa-Herde der Cholin-PET/CT deutlich überlegen ist. Insgesamt wurden in der PSMA-PET/CT 78 Metastasen bei 32 Patienten entdeckt, wohingegen bei 26 Patienten in der Cholin-PET/CT 56 Herde diagnostiziert wurden. Vor allem bei niedrigen PSA-Werten zeigte sich ein signifikanter Vorteil der PSMA-PET/CT gegenüber Cholin. Auch in der PSMA-Diagnostik zeigt sich eine Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Levels und der Detektionswahrscheinlichkeit. Bei PSA-Werten zwischen 0,2 und 0,5 ng/ml lag die Wahrscheinlichkeit, mindestens einen Herd zu

entdecken, bei ca. 50% und stieg bei PSA-Werten zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml auf knapp 60%. Bei PSA-Werten über 1,0 ng/ml stieg die Wahrscheinlichkeit deutlich auf einen Level zwischen 70 und >90% an.

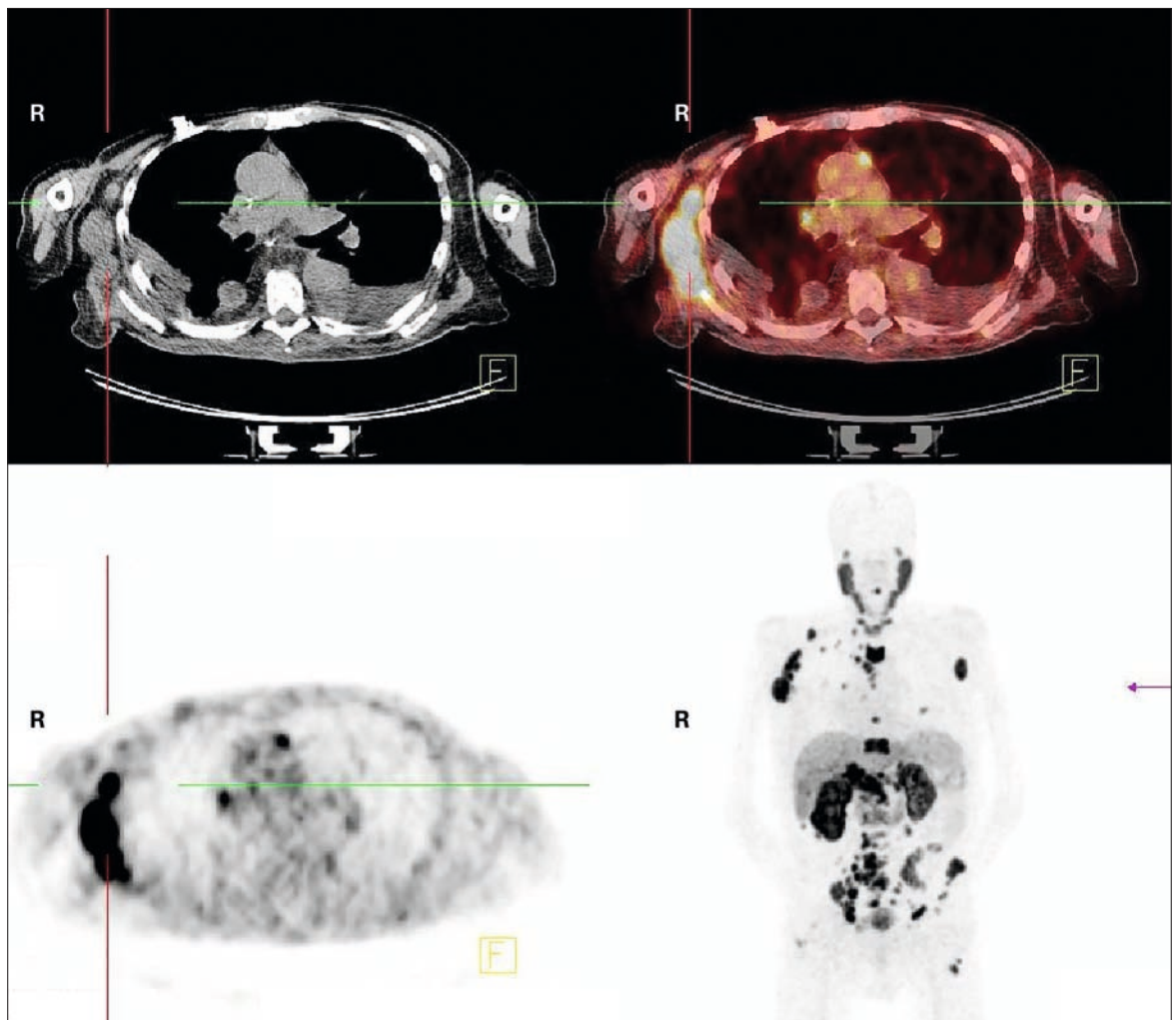
Bei einer retrospektiven Analyse von 319 Patienten wurde bei der patientenbasierten Analyse eine Sensitivität von 88,1% und bei der herdbasierten Analyse eine Sensitivität bzw. eine Spezifität sowie ein negativer und positiver prädiktiver Wert von 76,6; 100; 91,4 bzw. 100% beschrieben [3].

### Peptidvermittelte Radio-Liganden-Therapie mit $^{177}\text{Lu}$ -PSMA

Das PSMA-Molekül eignet sich nicht nur zur Diagnostik, sondern auch als Zielstruktur für eine nuklearmedizinische Therapie mit radioaktiv markierten Liganden. Initial wurden  $^{131}\text{I}$ -[Iod-131]-basierte PSMA-

Liganden eingesetzt, die bereits vielversprechende Ergebnisse [4], gleichzeitig jedoch auch Nebenwirkungen wie Speicheldrüsenaffektion und Knochenmarkstoxizität zeigten. Seit 2013 ist die  $^{131}\text{I}$ -basierte PSMA-Liganden-Therapie in Heidelberg durch die Therapie mit Lutetium-177- ( $^{177}\text{Lu}$ -)markierten Liganden ersetzt worden. Die PET/CT-Bilder können zur Selektion von Patienten und für die Evaluation des Ansprechens auf die Therapie verwendet werden. Ausserdem kann anhand einer individualisierten Patientendosimetrie die absorbierte Tumor-, Nieren- und Knochenmarksdosis berechnet werden.

Die Analyse von 46 weitgehend austherapierten Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit einem mittleren Alter von  $71 \pm 7$  Jahren und einem durchschnittlichen Gleason-Score von 8 (medianes Serum-PSA 41,6) [5] zeigte, basierend auf den Auswertungen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/



**Abbildung 1:** PET/CT mit einem Ga-68-PSMA-Liganden bei einem 70-jährigen Patienten mit kastrationresistentem ossär und lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom. Intensive PSMA-Anreicherung in den lymphogenen, ossären und hepatischen Metastasen. Die Bilder wurden von der Universitätsklinik Marburg akquiriert und zum Abdruck zur Verfügung gestellt.

CT-Untersuchung, eine partielle Remission bei 11 Patienten. Basierend auf rein morphologischer Bildgebung mittels CT zeigte sich eine partielle Remission bei 6 Patienten. Ein stabiler Krankheitsverlauf wurde in der PET bei 9 Patienten und morphologisch bei 14 Patienten beobachtet. Bei keinem der Patienten traten nach der Behandlung relevante Nebenwirkungen auf. Erste Ergebnisse der in Heidelberg seit Anfang 2013 mit <sup>177</sup>Lu-PSMA behandelten Patienten zeigen, dass die Radionuklidtherapie eine sehr effektive und nahezu nebenwirkungsfreie Therapiemethode des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, das nicht mehr auf eine Hormon- oder Chemotherapie anspricht, darstellt.

## Ausblick

Prospektive, randomisierte Studien mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-Liganden sind dringend notwendig. Insbesondere muss auch der Vergleich oder die Kombination mit bereits etablierten Therapeutika wie Enzalutamid, Arbirateron oder Docetaxel untersucht werden.

## Situation in der Schweiz

Trotz intensiver Bemühungen ist es bis anhin in der Schweiz aufgrund unüberwindbar hoher administrativer und regulatorischer Hürden nicht gelungen, eine Bewilligung zur Anwendung weder der diagnostischen noch der therapeutischen Radiopharmaka zu erhalten. Dies gilt sowohl für einen Einsatz im Rahmen wissenschaftlicher Studien als auch für den individuellen, patientenspezifischen Einsatz. Dies ist in Anbetracht der vielen, soliden wissenschaftlichen Daten äusserst bedauerlich und nicht zum Wohle unserer Patienten.

Diese Probleme zeigen sich nicht nur bei den PSMA-Radiopharmaka, sondern zunehmend bei neuen nuklearmedizinischen Produkten, bei denen häufig ein finanzstarker Support durch die Industrie fehlt. Mit dieser Politik droht die nuklearmedizinische Forschung in der Schweiz international den Anschluss zu verlieren, und es wird zunehmend schwierig, unsere Patienten entsprechend der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu untersuchen und zu behandeln. Die durch die Behörden geplante Einstellung der Sonderbewilligungen für Einzelfälle wird die Situation weiter verschärfen.

## Danksagung

Wir bedanken uns herzlich bei Prof. M. Luster für das Bildmaterial und das kritische Überarbeiten des Artikels.

## Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## Literatur

- 1 Bander NH. Technology insight: monoclonal antibody imaging of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:216–25 doi: ncpuro0452(pii) 10.1038/ncpuro0452
- 2 Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014;41[1]:11–20. doi:10.1007/s00259-013-2525-5.
- 3 Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42:197–209. doi:10.1007/s00259-014-2949-6.
- 4 Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a 124I/131I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014;41[7]:1280–92. doi:10.1007/s00259-014-2713-y.
- 5 R. P. Baum, Kulkarni Theranostics of Metastatic Prostate Cancer Applying Lu-177 PSMA Small Molecules in Combination with Ga-68 PSMA PET/CT, *Nuklearmediziner* 2015;38[2]:145–52.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Flavio Forrer  
Kantonsspital St. Gallen  
CH-9700 St. Gallen  
flavio.forrer[at]kssg.ch