

Multimodale präklinische und klinische molekulare Bildgebung und individualisierte Therapieansätze des Prostatakarzinoms

S. M. Schwarzenböck, B. J. Krause

Das Prostatakarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen und eine der führenden Todesursachen des Mannes. Im Jahr 2012 erkrankten in Mecklenburg-Vorpommern 1188 Männer an Prostatakrebs [Quelle: Zentrales Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern, Jahresbericht 2015].

Unsere Arbeitsgruppe forscht seit 2011 an der Universitätsmedizin Rostock zum Schwerpunkt der Diagnostik und Therapie der nuklearmedizinischen Uroonkologie, insbesondere zur innovativen molekularen Bildgebung und zu individualisierten Therapieansätzen bei einer der wichtigsten Tumorerkrankungen, dem Prostatakarzinom. Es bestehen an der Universitätsmedizin enge Kooperationen mit dem Institut für experimentelle Chirurgie (Prof. Dr. B. Vollmar), der Core Facility Multimodale Kleintierbildgebung (Leitung Prof. Dr. B. Vollmar / Prof. Dr. B. J. Krause) sowie des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie (Prof. Dr. M.-A. Weber) und der Klinik für Urologie (Prof. Dr. O. W. Hakenberg), darüber hinaus bestehen langjährige Kooperationen mit dem Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Die -neben der Krankenversorgung - für die präklinischen und klinischen Projekte erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Radiopharmaka werden durch den Arbeitsbereich Radiopharmazie der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin mit spezialisiertem Personal, weitreichender Ausstattung einschließlich eines GE MINitrac Qilin Zyklotrons in Stand-der-Technik Good Manufacturing Practise (GMP) Herstellungsräumlichkeiten synthetisiert und qualitätskontrolliert.

Die Universitätsmedizin Rostock ist die einzige Institution mit einem PET/CT-Zentrum mit Zyklotron und Radiopharmazie in Norddeutschland sowie einziger Standort in M-V mit einer Core Facility „Multimodale molekulare Kleintierbildgebung“ mit der Kleintier PET/CT (Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Europäischer Fonds für Regionale Entwicklung, der Universitätsmedizin Rostock und das Land Mecklenburg-Vorpommern).

Arbeiten der Arbeitsgruppe der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock umfassen – im Sinne eines translationalen Ansatzes - präklinische (Radiopharmazie, *in-vitro* Prostatakarzinomzellkultur und *in-vivo* Prostatakarzinom Xenograft Mausmodelle unter Einsatz bildgebender Diagnostik mittels Kleintier PET/CT und innovativer therapeutischer Ansätze) und klinische Forschung (mittels bildgebender PET/CT Diagnostik sowie neuartiger Therapien) bei Patienten mit biochemischen Rezidiv bzw. fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung.

Krause et al. [2010] etablierten ein PC3-Prostatakarzinom Xenograft Mausmodell und untersuchten bei PC3-tumortragenden Mäusen die Möglichkeit, mit C-11-Cholin als molekularem Imaging Biomarker das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit der Kleintier-PET/CT darzustellen. Schwarzenböck et al. [2013] etablierten ein LNCaP Prostatakarzinom Xenograft Mausmodell und untersuchten das Ansprechen auf eine Docetaxeltherapie mit der C-11-Cholin Kleintier PET/CT. In einem weiteren Projekt wurde ein neues Cholinderivat zur Bildgebung des Prostatakarzinoms entwickelt ($S_{(+)}\text{-}\beta\text{-Methyl-}^{[11}\text{C}]\text{Cholin}$, $^{[11}\text{C}]\text{SMC}$), das bessere Bildgebungseigenschaften als C-11-Cholin zeigte [Schwarzenböck et al. 2014]. Ein weiteres Projekt befasste sich mit dem Einsatz eines innovativen Radiopharmakons - F-18-Bombesin (BAY 86-4367) - das in einem PC3-Prostatakarzinom Xenograft-Mausmodell mit C-11-Cholin in der Kleintier-PET/CT verglichen wurde und deutlich bessere bildgebenden Eigenschaften als das C-11-Cholin aufwies [Schwarzenböck et al. 2015]. In einer weiteren Arbeit wurde der Einsatz des Radiopharmakons Ga-68-CPCr4-2 zur PET/CT Bildgebung eines Prostatakarzinom Xenograft Mausmodells untersucht und mit der F-18 FDG PET/CT und funktioneller MRT sowie den Ergebnissen der *ex vivo* Rezeptordarstellung mittels Immunhistochemie und mRNA Analyse sowie mit FACS Analysen *in vitro* verglichen [Schwarzenböck et al. 2017, s. u. Figure 1 und 6].

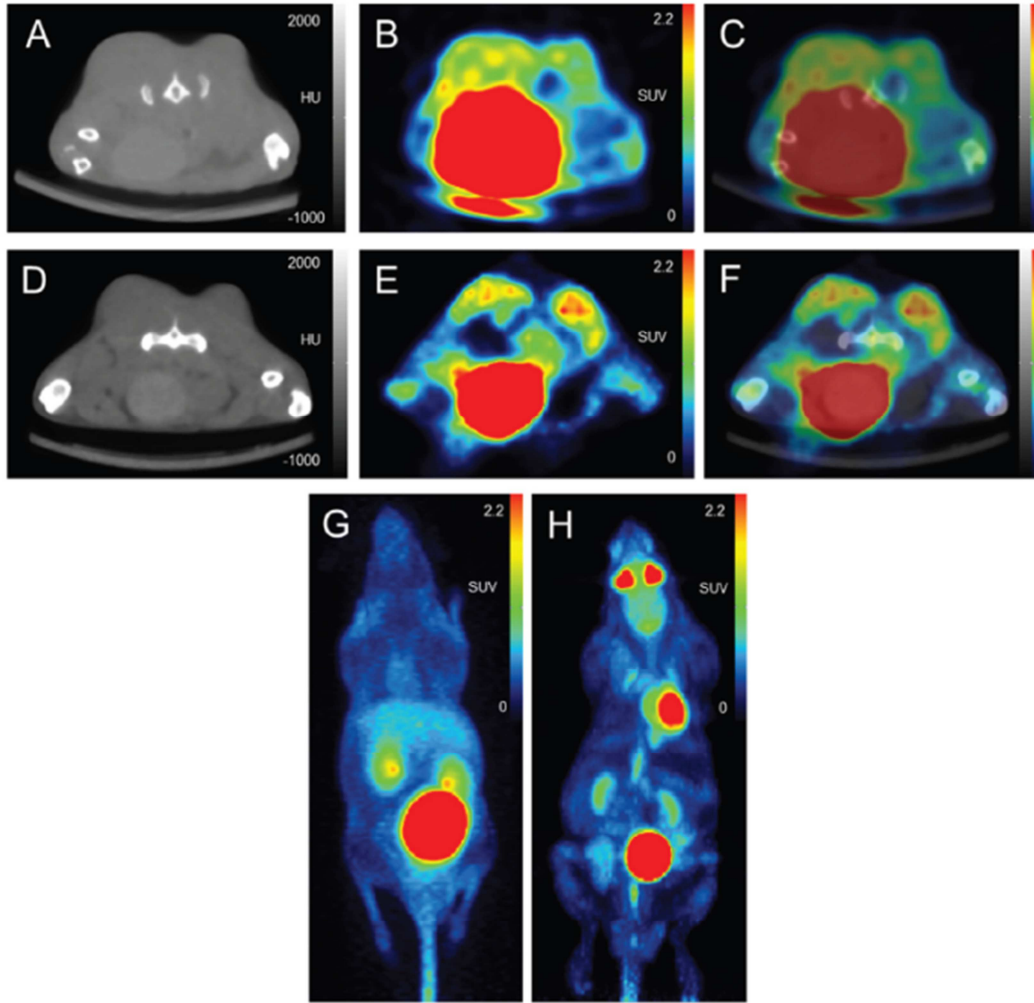


Figure 1: Image example: comparison of $[^{68}\text{Ga}]$ Pentixafor and $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/CT in subcutaneous tumors (PC-3 cell line implanted in both flanks of a NMRI (nu/nu) mouse). Uptake of $[^{68}\text{Ga}]$ Pentixafor is lower compared to $[^{18}\text{F}]$ FDG. (A-C) $[^{68}\text{Ga}]$ Pentixafor (transaxial slices of (A) CT, (B) PET and (C) fused PET/CT); (D-F) $[^{18}\text{F}]$ FDG (transaxial slices of (D) CT, (E) PET and (F) fused PET/CT); maximum intensity projection (MIP) of $[^{68}\text{Ga}]$ Pentixafor (G) and $[^{18}\text{F}]$ FDG (H) showing different physiological tracer biodistribution of both tracers.

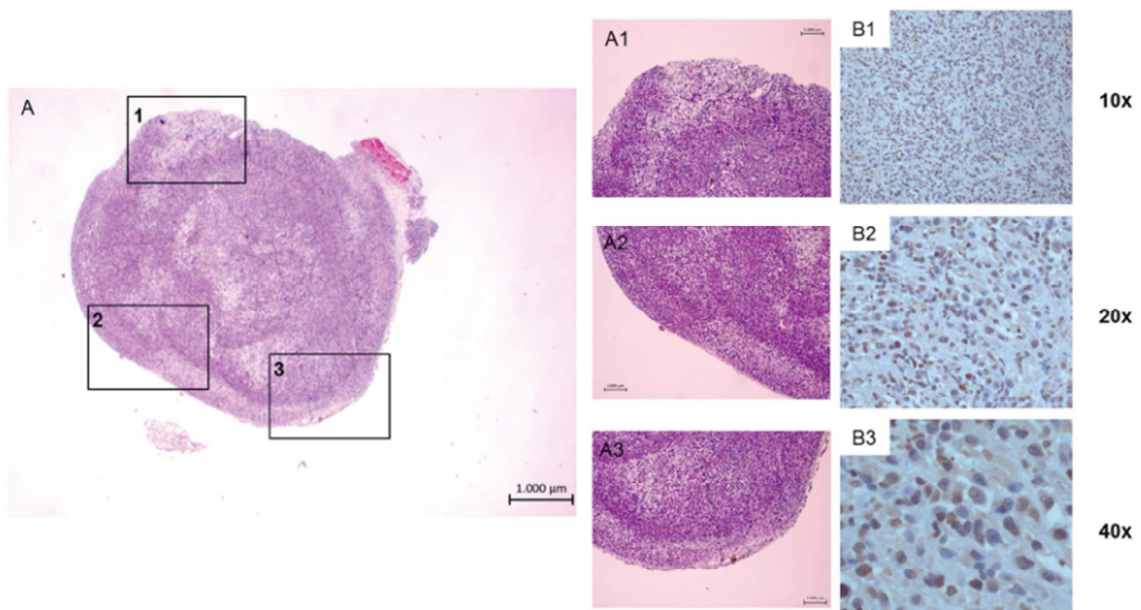


Figure 6: Image example of *ex vivo* tumor staining of a subcutaneous PC-3 tumor. H-E staining: (A) overview of one transaxial slice, (A1-A3) amplification of three exemplary tumor regions. Labeling of CXCR4 positive cells using anti human CXCR4 antibody (brown), slices counterstained with hemalaun to visualize CXCR4 negative cells (blue) (B1-B3), different amplifications.

Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Projekte sind *in-vitro* Zellkulturexperimente mit verschiedenen Tumorzelllinien (Schwerpunkt Prostatakarzinomzelllinien) und verschiedenen Radiopharmaka sowie eine Charakterisierung mittels immunhistochemischer Untersuchungen, (quantitativer) Polymerasekettenreaktion (PCR) und Western Blot Analysen. Hierzu steht in der Klinik für Nuklearmedizin ein *in-vitro* Isotopen Forschungslabor zur Verfügung.

Neben *in-vitro* Projekten ist die Etablierung der molekularen PET/CT-Bildgebung unter Einsatz verschiedener, auch innovativer Radiopharmaka (u.a. Ga-68-CPCr4-2, Ga-68 RM2, Ga-68 PSMA, F-18 FLT, F-18 FDG) und die morphologische (auch Kontrastmittel-gestützte) sowie funktionelle (diffusionsgewichtete) MRT und Spektroskopie *in-vivo* zur Darstellung experimenteller Tumoren (insb. Prostatakarzinome) und Beurteilung des Therapieansprechens auf verschiedene konventionelle, Radionuklid-basierte (u.a. Lu-177/Y-90 PSMA und- RM2) sowie neue gerichtete Therapeutika (u.a. auf Basis des PI3-AKT Pathways) in verschiedenen Mausmodellen (u.a. LNCaP, PC-3 und DU145 Prostatakarzinomzelllinien) und Korrelation der bildgebenden Daten mit *ex-vivo* Autoradiographie von Tumorschnitten, histologischen Schnitten, Immunhistochemie und Einsatz verschiedener Methoden wie PCR, Flowzytometrie und Western Blot Ziel der wissenschaftlichen Projekte.

Klinische Projekte umfassen innovative PET/CT Bildgebung (u. a. Ga-68-PSMA bzw. Ga-68 RM2 PET/CT Studien) zur Verbesserung der Darstellung humaner Tumoren, zur Beurteilung des Therapieansprechens sowie den Einsatz innovativer Therapien (u.a. mit Lu-177/Y-90 PSMA und RM2) bei Patienten mit Prostatakarzinomen.

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin ist Leiter der klinischen Prüfung der VISION-Studie, einer internationalen, prospektiven, unverblindeten, multizentrischen, randomisierten Phase-III Studie zu Lu-177 PSMA 617 in der Behandlung des progredienten PSMA-positiven metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC).

Ausgewählte Publikationen - Originalarbeiten

Krause BJ, Souvatzoglou M, Herrmann K, Weber AW, Schuster T, Buck AK, Nawroth R, Weirich G, Treiber U, Wester HJ, Ziegler SI, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M. [¹¹C]Choline as pharmacodynamic marker for therapy response assessment in a prostate cancer xenograft model. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Oct;37(10):1861-8

Schwarzenboeck S*, Sachs D*, Souvatzoglou M, Schuster T, Nawroth R, Weirich G, Treiber U, Wester HJ, Ziegler SI, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R, **Krause BJ**. [¹¹C]Choline as a pharmacodynamic marker for docetaxel therapy. Response assessment in a LNCaP prostate cancer xenograft mouse model. Nuklearmedizin. 2013;52(4):141-7. *contributed equally

Schwarzenboeck SM, Gertz J, Souvatzoglou M, Kurth J, Sachs D, Nawroth R, Treiber U, Schuster T, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Ziegler SI, Henriksen G, Wester HJ, **Krause BJ**. Comparison of [¹¹C]Choline ([¹¹C]CHO) and S(+)-β-Methyl-[¹¹C]Choline ([¹¹C]SMC) as imaging probes for prostate cancer in a PC-3 prostate cancer xenograft model. Mol Imaging Biol. 2015;7(2):248-56.

Beer AJ*, **Schwarzenboeck SM***, Zantl N, Souvatzoglou M, Maurer T, Watzlowik P, Kessler H, Wester HJ, Schwaiger M, **Krause BJ**. Non-invasive assessment of inter- and intrapatient heterogeneity of integrin expression in metastasized prostate cancer by PET. Oncotarget. 2016;7(19):28151-9. * contributed equally

Schwarzenboeck SM, Schmeja P, Kurth J, Souvatzoglou M, Nawroth R, Treiber U, Kundt G, Berndt S, Graham K, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Ziegler SI, Dinkelborg L, Wester HJ, **Krause BJ**. Comparison of [¹¹C]Choline ([¹¹C]CHO) and [¹⁸F]Bombesin (BAY 86-4367) as imaging probes for prostate cancer in a PC-3 prostate cancer xenograft model. Mol imaging Biol. 2016;18(3):393-401.

Schwarzenboeck SM, Eiber M, Kundt G, Retz M, Sakretz M, Kurth J, Treiber U, Nawroth R, Rummeny EJ, Gschwend JE, Schwaiger M, Thalgot M, **Krause BJ**. Prospective evaluation of [¹¹C]Choline PET/CT in therapy response assessment of standardized docetaxel first-line chemotherapy in patients with advanced castration refractory prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(12):2105-13.

Schwarzenboeck SM, Knieling A, Souvatzoglou M, Kurth J, Steiger K, Eiber M, Esposito I, Retz M, Kübler H, Gschwend JE, Schwaiger M, **Krause BJ**, Thalgott M. [¹¹C]Choline PET/CT in therapy response assessment of a neoadjuvant therapy in locally advanced and high risk prostate cancer before radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2016;7(39):63747-57.

Wieder H, Beer AJ, Holzapfel K, Henninger M, Maurer T, **Schwarzenboeck S**, Rummeny EJ, Eiber M, Stollfuss J. [¹¹C]Choline PET/CT and whole-body MRI including diffusion-weighted imaging for patients with recurrent prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Mar 15 [epub ahead of print]

Fendler WP, Calais J, Allen-Auerbach M, Bluemel C, Eberhardt N, Emmett L, Gupta P, Hartenbach M, Hope TA, Okamoto S, Pfob CH, Pöppel TD, Rischpler C, **Schwarzenboeck S**, Stebner V, Unterrainer M, Zacho HD, Maurer T, Gratzke C, Crispin A, Czernin J, Herrmann K, Eiber M. [⁶⁸Ga]PSMA-11 PET/CT interobserver agreement for prostate cancer assessments: an international multicenter prospective study. *J Nucl Med*. 2017 Apr 13 [epub ahead of print]

Fanti S, Minozzi S, Morigi JJ, Giesel F, Ceci F, Uprimny C, Hofman MS, Eiber M, **Schwarzenboeck S**, Castellucci P, Bellisario C, Chauvie S, Bergesio F, Emmett L, Haberkorn U, Virgolini I, Schwaiger M, Hicks RJ, **Krause BJ**, Chiti A. Development of standardized image interpretation for [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(10):1622-1635.

Schwarzenboeck SM, Stenzel J, Otto T, v. Helldorff H, Bergner C, Kurth J, Polei S, Lindner T, Rauer R, Hohn A, Hakenberg OW, Wester HJ, Vollmar B, **Krause BJ**. [⁶⁸Ga] Pentixafor for CXCR4 Imaging in a PC-3 prostate cancer xenograft model – comparison with [¹⁸F]FDG PET/CT, MRI and ex vivo receptor expression. *Oncotarget*. 2017 Sep 16 [epub ahead of print]