



UniversitätsKlinikum Heidelberg

La thérapie au PSMA avec des petites molécules

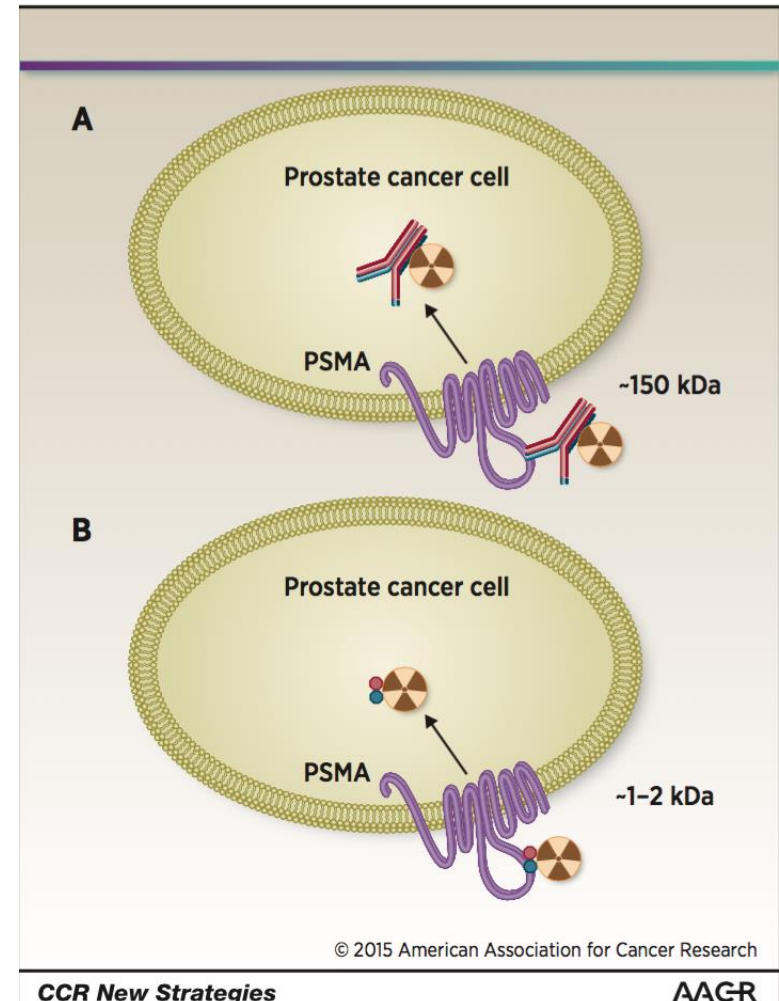
Uwe Haberkorn

Petites molécules pour l'imagerie moléculaire

Développement de traceurs

Propriétés du traceur

- Spécificité élevée pour le récepteur
- Circulation rapide à travers le corps
- Dégagement rapide de l'arrière-plan/des tissus normaux
- Facile à produire
- Marquage facile
- Haute stabilité
- Aucune réponse immunitaire de l'hôte
- Meilleure répartition dans les tumeurs



Interiorisé après liaison

Thérapie avec ^{131}I PSMA Ligand (MIP1466)

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014) 41:1280–1292
DOI 10.1007/s00259-014-2713-y

ORIGINAL ARTICLE

Radiation dosimetry and first therapy results with a $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy

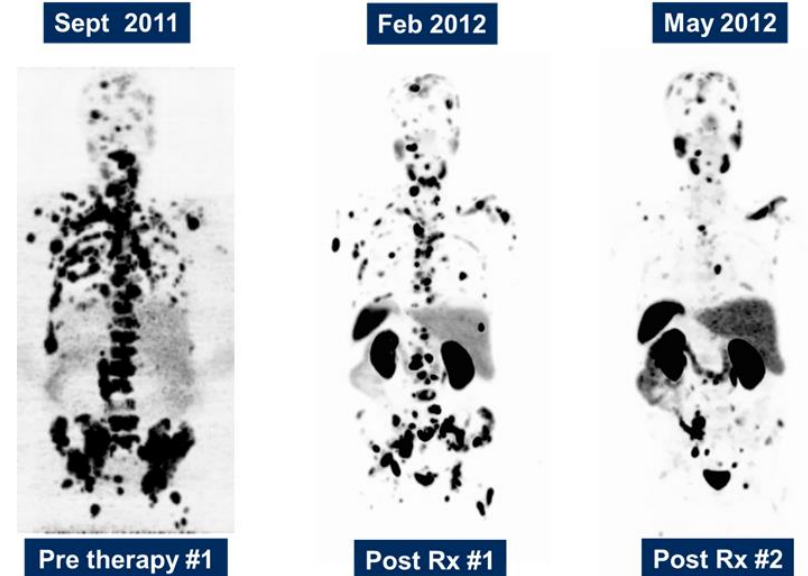
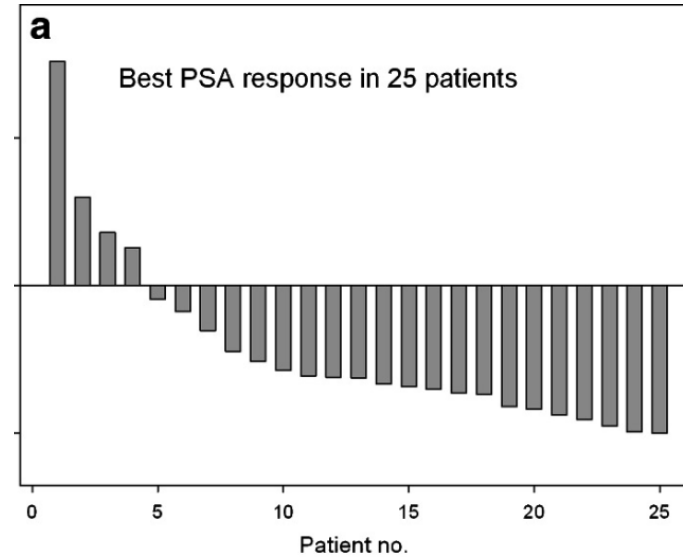
Christian M. Zechmann • Ali Afshar-Oromieh • Tom Armor • James B. Stubbs •
Walter Mier • Boris Hadaschik • John Joyal • Klaus Kopka • Jürgen Debus •
John W. Babich • Uwe Haberkorn

Correspondance de l'imagérie avec la réponse de PSA (70%)

28 Pat. mean 4.8 (2-7.2) GBq I-131

1. dose: temps med. de progression 4.5 mois

Pre-Abiraterone/Enzalutamid-Era (2011-2012)





Propriétés physiques des émetteurs alpha- et beta: efficacité et toxicité supérieure pour alpha?

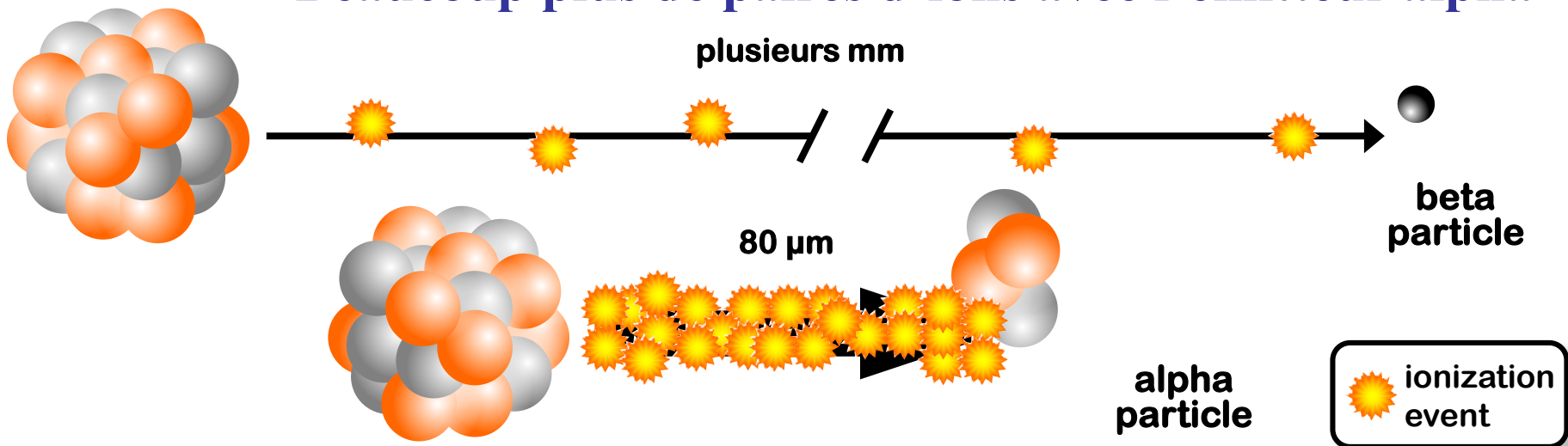
Émetteur beta ($^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$):

Energie, MeV:	2.28/0.49
Portée, μm :	11000/2000
Paires d'ions per μm :	5-20
Demi-vie (jours):	2.7/6.7

Émetteur alpha (^{213}Bi):

Energie, MeV:	8.4
Portée, μm :	85
Paires d'ions per μm :	2000-7000
Demi-vie (min):	46

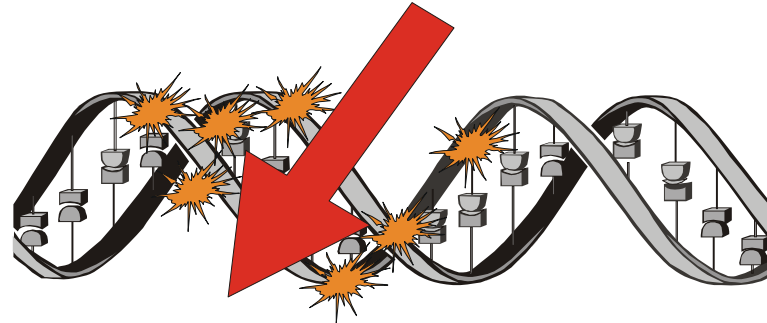
Beaucoup plus de paires d'ions avec l'émetteur alpha



Efficacité supérieure et/ou toxicité supérieure?

Targeted-Alpha-Therapy (TAT): effets du traitement

Alpha - radiation

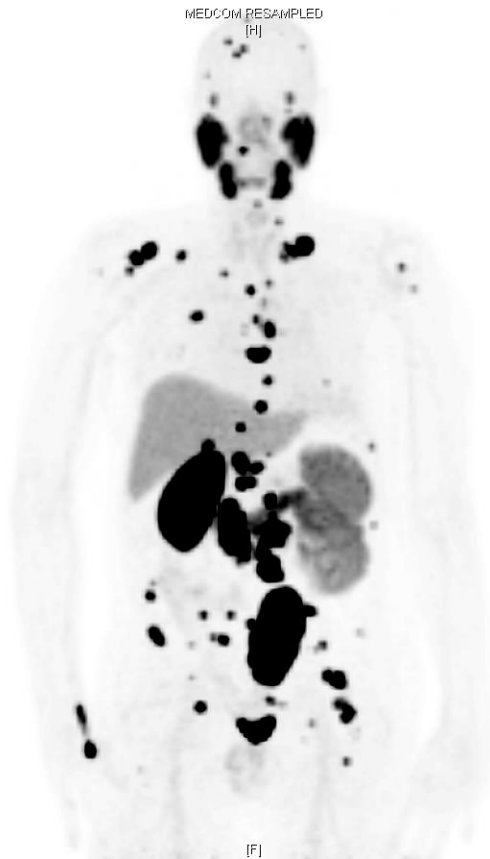


- Le rayonnement alpha induit principalement des cassures double brin de l'ADN
- Alpha induite destruction des cellules est indépendante du cycle cellulaire, et de l'oxygénation
- Les émetteurs alpha sont capables de surmonter la résistance contre la radiation beta-, gamma- et la chimiothérapie



^{177}Lu -PSMA-617 vs ^{225}Ac -PSMA-617

Stratification à la base de l'infiltration de la moelle osseuse
TEP au PSMA



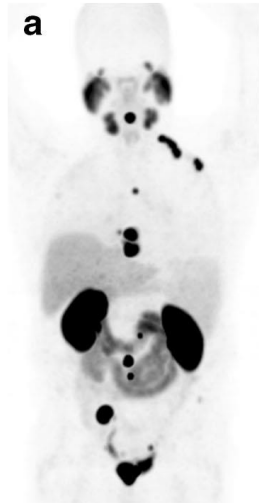
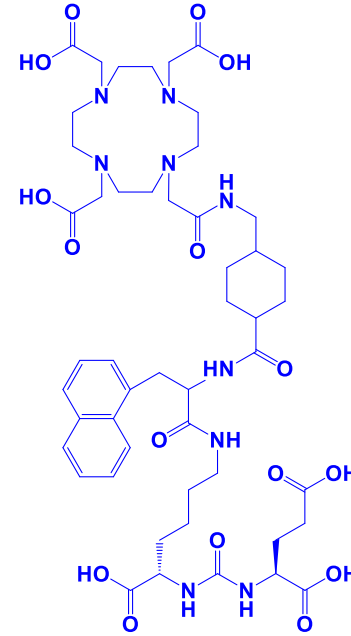
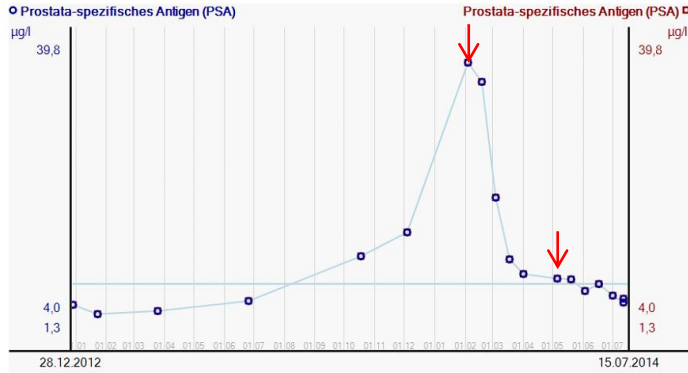
Ad ^{177}Lu -PSMA-617



Ad ^{225}Ac -PSMA-617

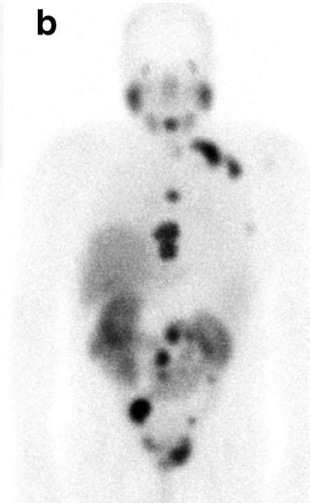


^{177}Lu -PSMA-617 (Heidelberg)



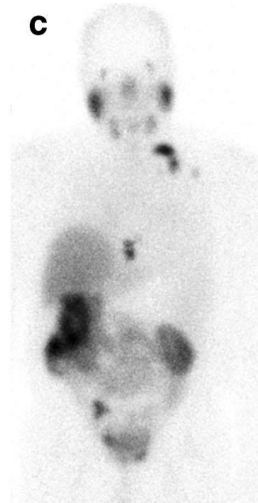
12/13
 ^{68}Ga -DKFZ-11
PSMA-PET/CT, MIP

PSA 38 ng/ml



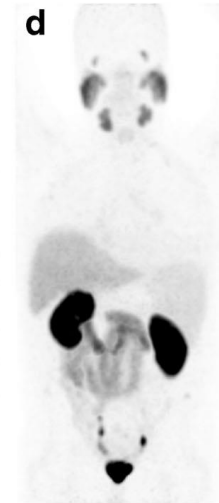
02/14
 ^{177}Lu -DKFZ-617
Therapy, geometric mean

PSA 8 ng/ml



05/14
 ^{177}Lu -DKFZ-617
Therapy, geometric mean

PSA 4 ng/ml



07/14
 ^{68}Ga -DKFZ-11
PSMA-PET/CT, MIP

PSA 9 ng/ml

10/14



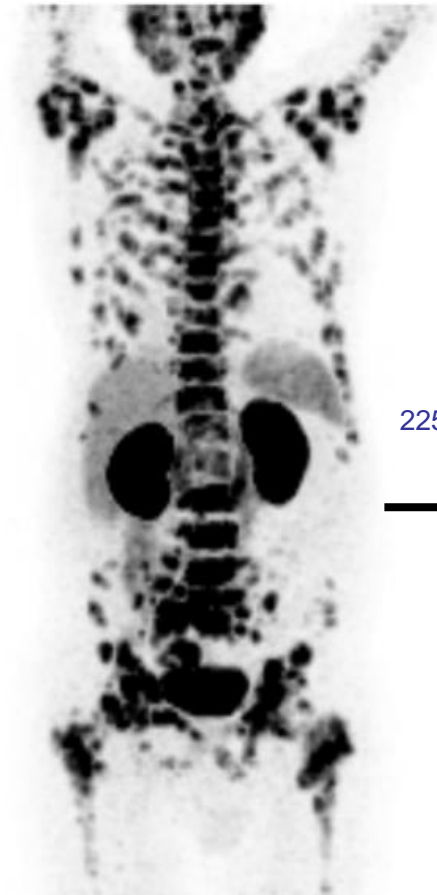
04/15

PSA 26 ng/ml

^{225}Ac -PSMA

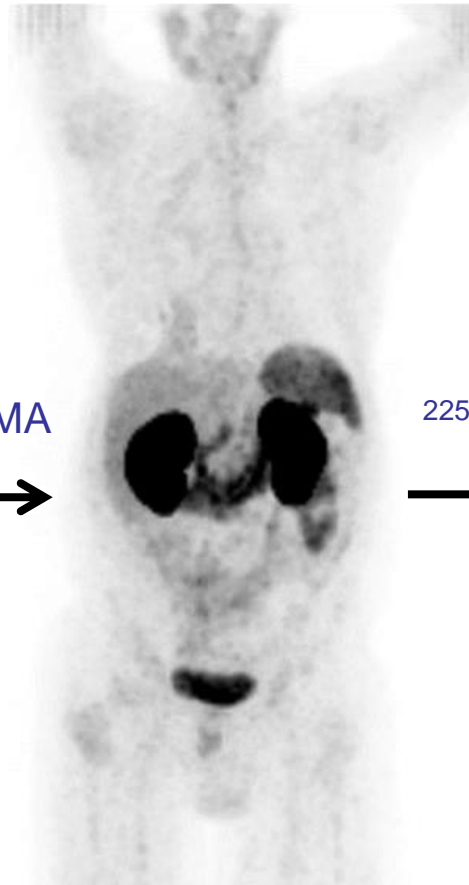
1/2017: PSA 50, TEP 3 lésions!

Patient-A
LHRH (urupreptyl, leuprorelin)
zoledronate
Docetaxel (50 cycles)
Carmustin/Epirubicin in hyperthermia
Arbiterone
Enzalutamide
Ra-223 (6 cycles)
Arbiterone re-exposition
Estramustine



12/2014
PSA = 2923 ng/ml

3 x
 ^{225}Ac -PSMA



7/2015
PSA = 0.26 ng/ml

1 x
 ^{225}Ac -PSMA



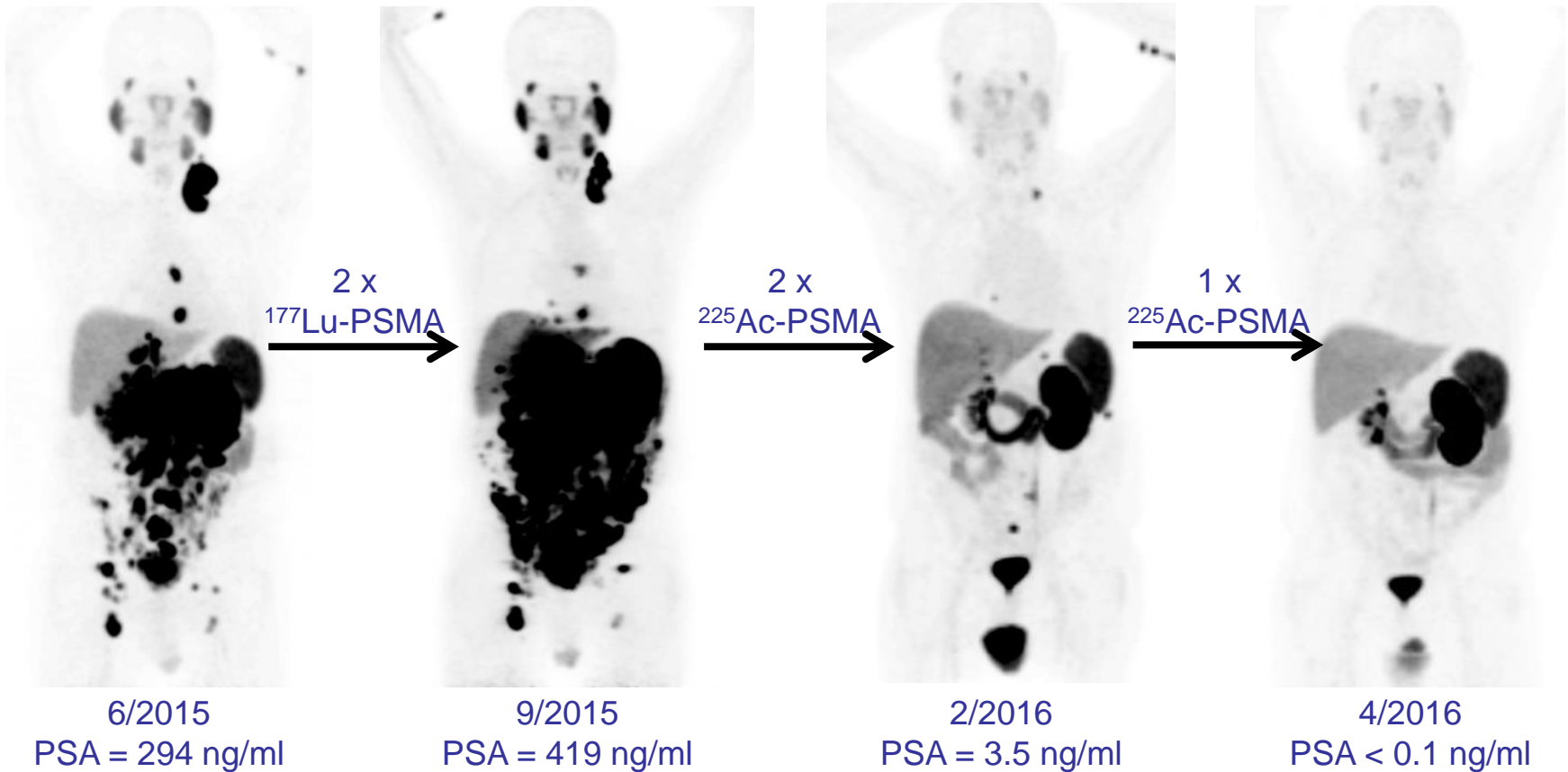
9/2015
PSA < 0.1 ng/ml



²²⁵Ac-PSMA

1/2017: réponse complète

Patient-B
radical prostatectomy
radiotherapy of lymphnode metastasis
LHRH (leuprorelin)
LHRH (leuprorelin) + Bicalutamide 150mg/die
Docetaxel (11 cycles)
Cabazitaxel (10 cycles)
Arbiterone
Enzalutamide - NOT TOLERATED



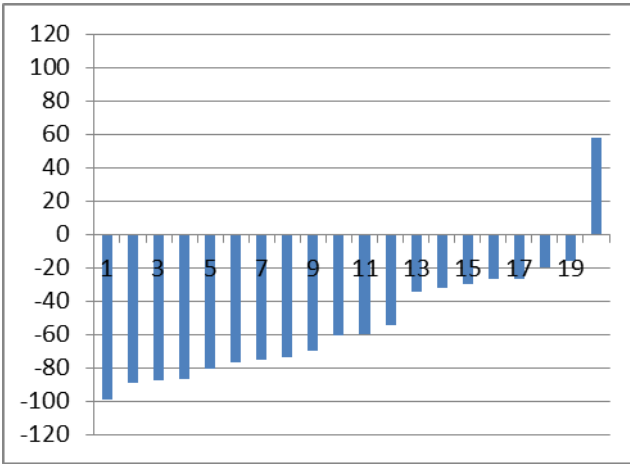


Réponse du valeur PSA

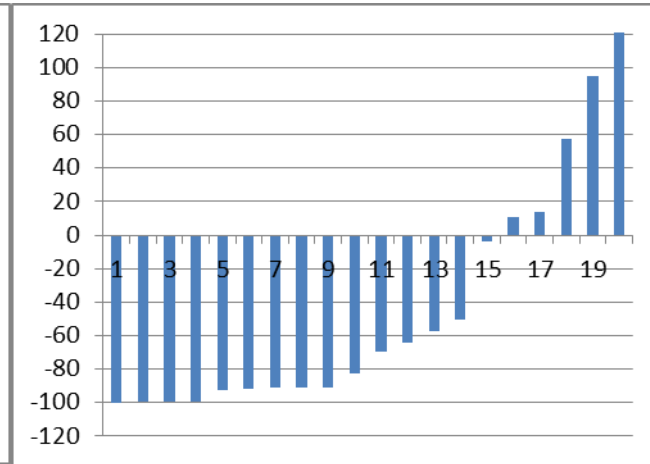
8-sem & 24 sem: avec 75 vs 95% et 50 vs 75% en faveur de la thérapie alpha

²²⁵Ac-PSMA

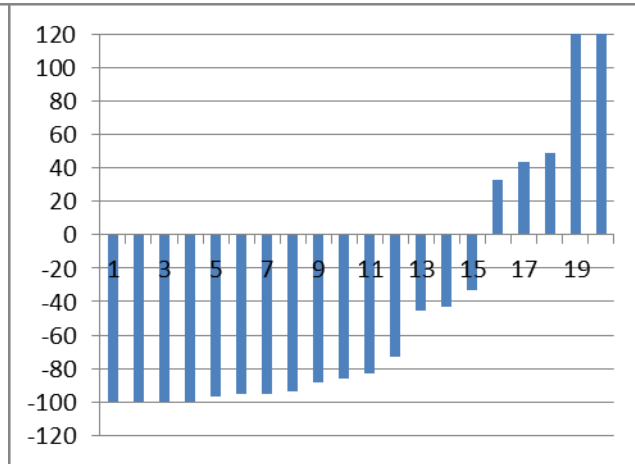
PSA < limite de détection: 0% vs. 20%



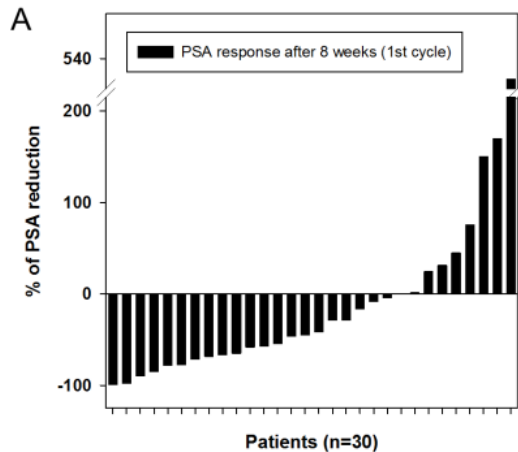
8 Weeks



16 Weeks

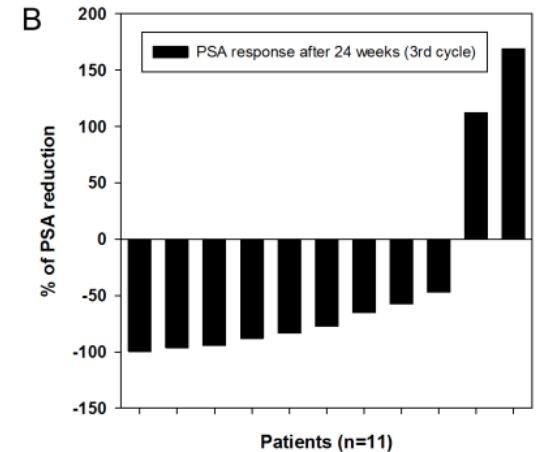


24 Weeks



¹⁷⁷Lu-PSMA

6 Mo. Follow-up:
15/30 PD-drop outs

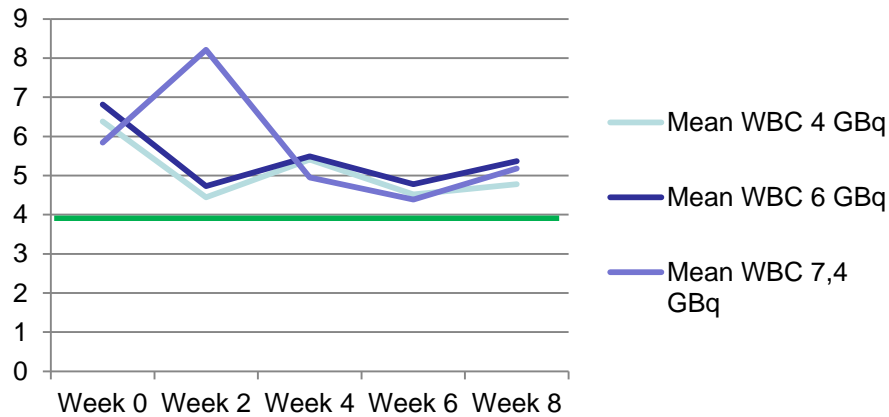




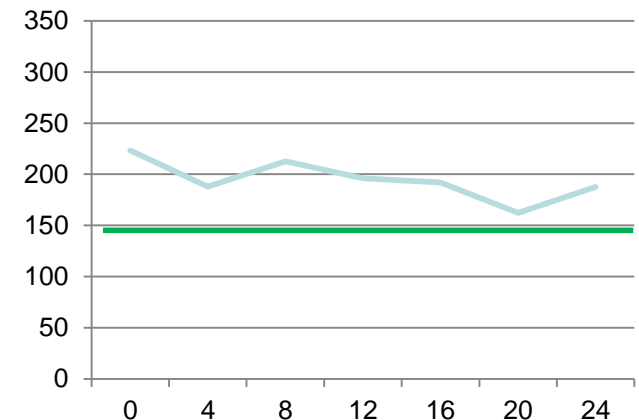
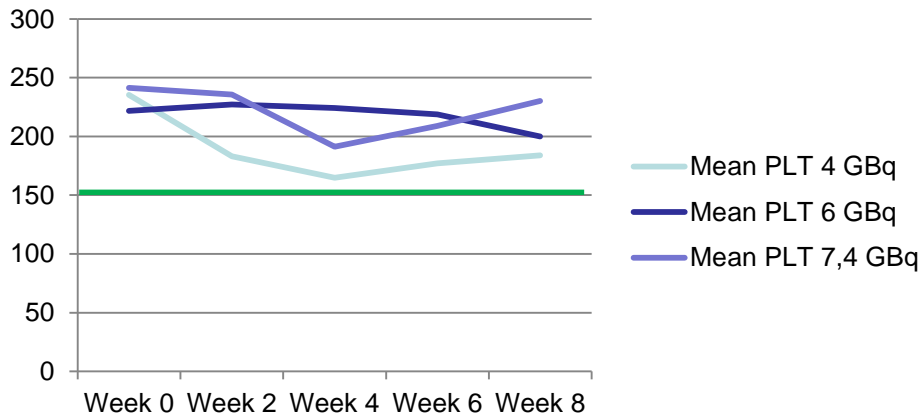
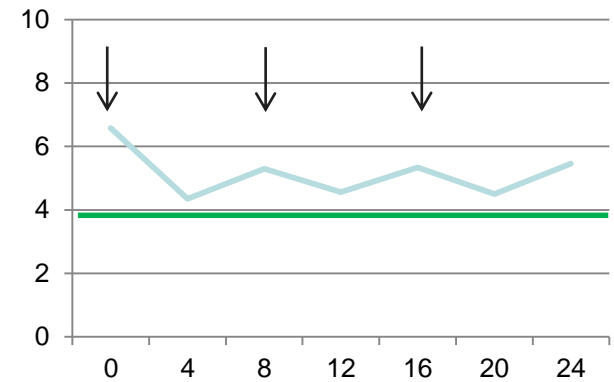
Hématotoxicité

- avec ^{177}Lu -PSMA-617 (métastases oligo-multifocales) et ^{225}Ac -PSMA-617 (infiltration de la moelle osseuse disséminé) tolérable

^{177}Lu -PSMA



^{225}Ac -PSMA

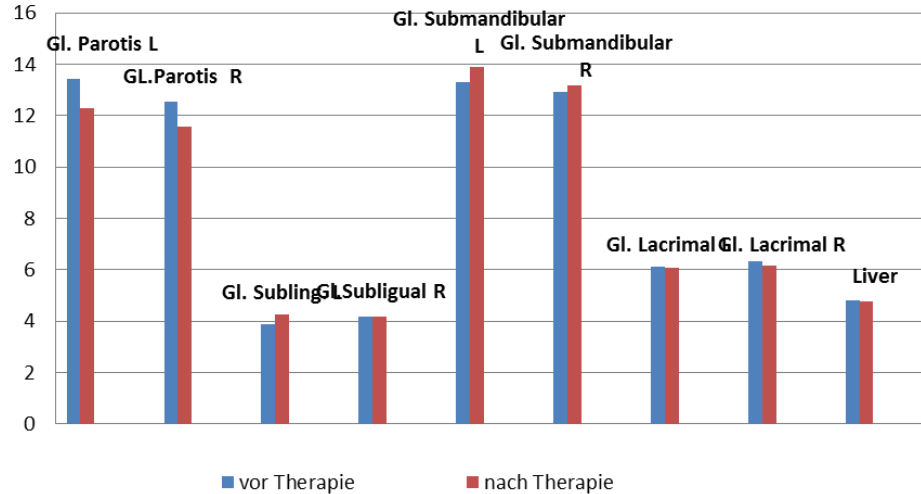




Effets indésirables: glandes salivaires et lacrymales

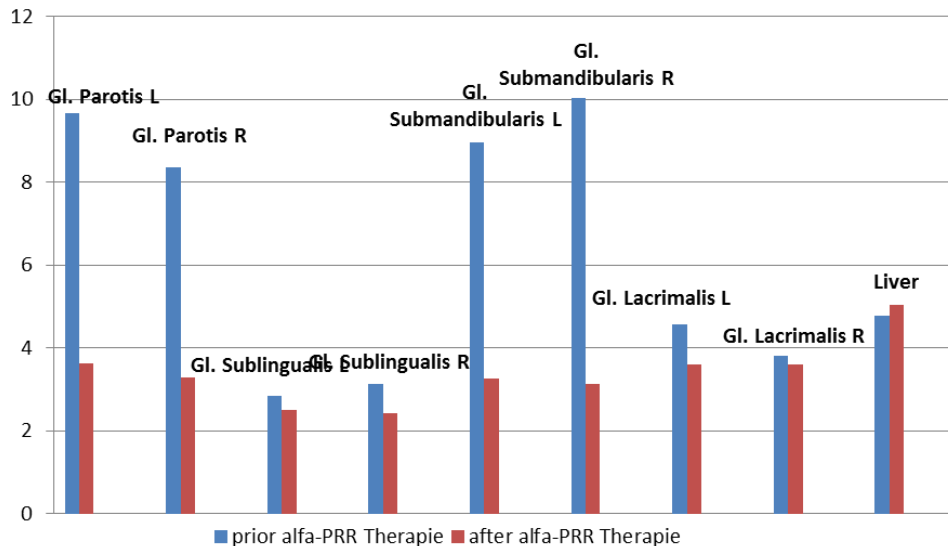
^{225}Ac - vs. ^{177}Lu -PSMA

^{177}Lu -PSMA



^{177}Lu -PSMA-617 –
Xérostomie modéré et temporaire qui était rare
 ^{225}Ac -PSMA-617-
Xérostomie pertinent (cave: perte de poids)
dans tous les cas

^{225}Ac -PSMA



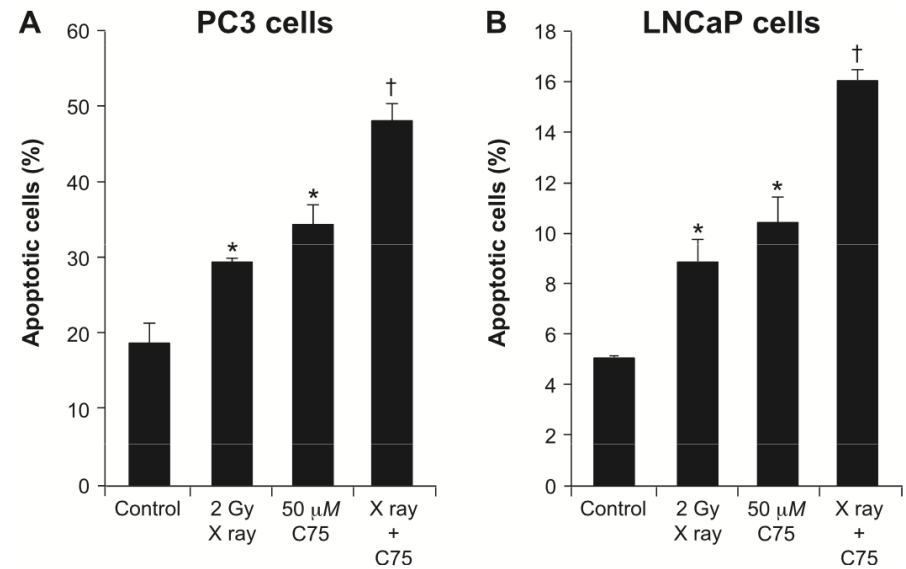


Raisons pour l'échec de la thérapie/récidive

- Grande masses tumeurales
- Repopulation accélérée dans les foyers avec une dose insuffisante
- Résistance optimisé après l'échec des traitements précédents
- Hétérogenéité intratumorale de l'expression du PSMA
- Métastases ostéoblastiques: absorption des particules bêta avec réduction de l'effet crossfire
- Sécrétion des facteurs de protection par la moelle osseuse

Perspectives

- Hétérogénéité de l'expression du PSMA: traceurs nouveaux pour des cibles nouveaux
- Repopulation accélérée: traceurs ciblant EGFR, MET,...
- Radiosensibilisation?
- Combinaison du traitement ciblant le métabolisme: acide gras synthase



C Rae, U Haberkorn, JW Babich, RJ Mairs
 Radiation Res 2015;184: 482-493



Clinical Cooperation Unit Nuclear Medicine, DKFZ

A Altmann, S Weiss, M Tesch, U Hebling, V Kohl, K Leotta,
I Kupin, U Schierbaum, I Wolf, C Brenner

Dept. of Nuclear Medicine, University of Heidelberg

S Biedenstein, F Giesel, S Krämer, C Kratochwil, K Kunze, W Mier,
A Afshar-Oromieh, V Reischwich, S Krämer, H Rathke

Dept. of Radiochemistry and Radiopharmacology, DKFZ

M Eisenhut, M Eder, U Bauder-Wüst, J Cardinale
K Kopka, M Benesova

MIP/Cornell

John Babich

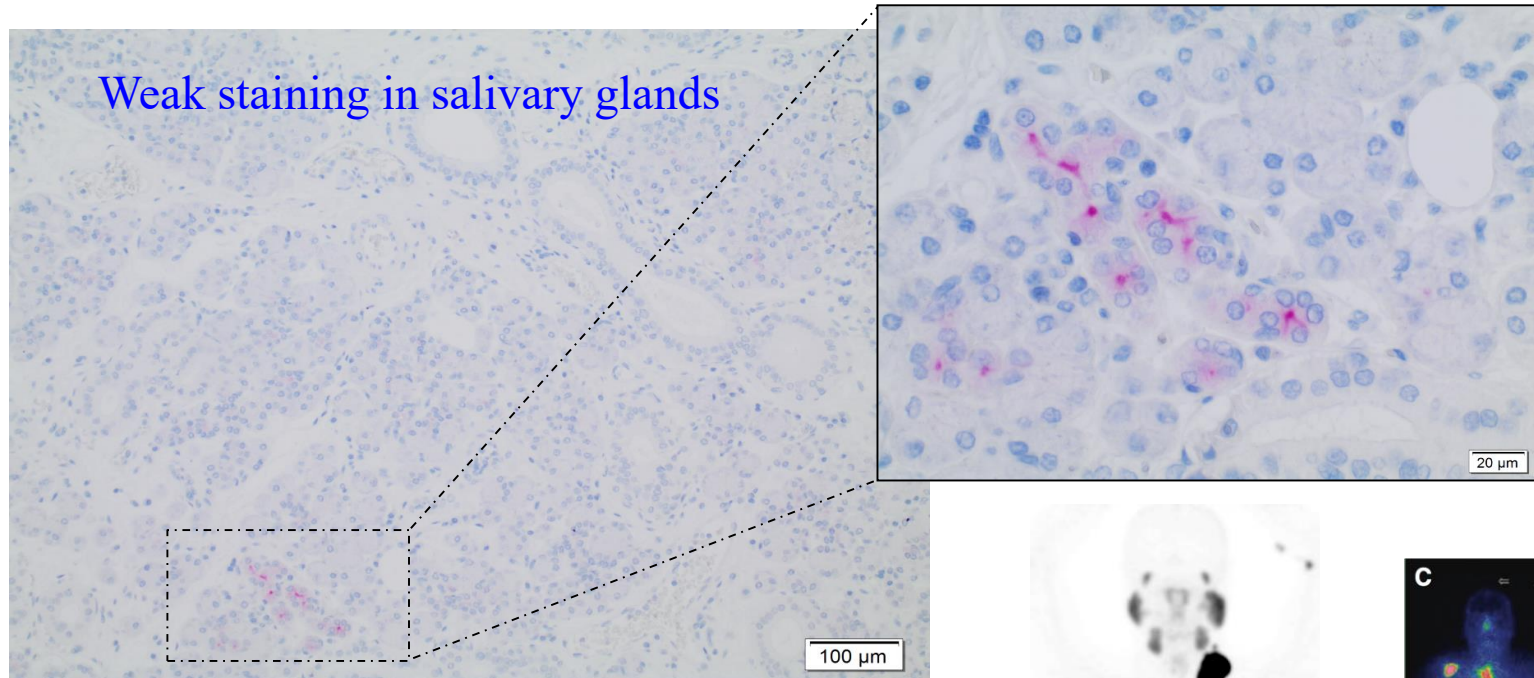
ITU Karlsruhe

Alfred Morgenstern





L'immunohistochimie ne prévoit pas la biodistribution d'un traceur



W. Weichert

Dans les glandes salivaires IHC correspond à l'enrichissement de l'anticorps
Mais pas à l'enrichissement des petites molécules
Consommation de l'anticorps dans le foie, indéterminé

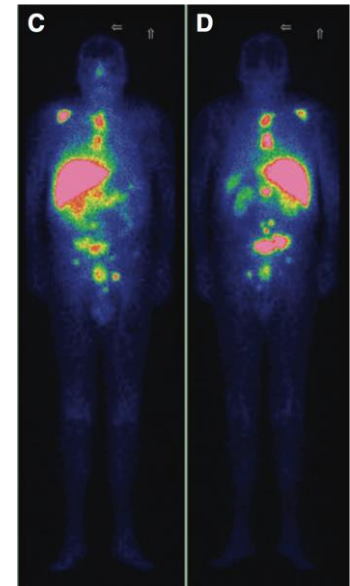
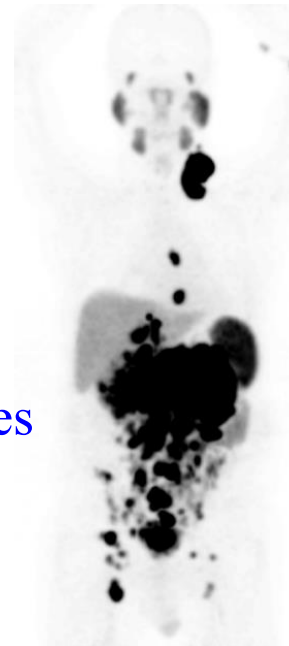




Table 1 Summary of PSMA expression and cellular localization data in primary prostate cancer and metastasis (differentiated according to the site of metastasis)

	PSMA positive fraction	PSMA	PSMA intensity (mean±SD)		
	(mean%±SD)	negative/total	Apical	Cytoplasmic	Membranous
Primary tumor	67.84±28.04	2/51	2.33±1.11	1.39±0.86	1.35±0.84
Metastasis total	63.9±37.82	8/51	2.12±1.23	1.38±1.08	1.13±0.9
Metastasis bone	63.91±38.18	6/31	2.27±1.19	1.47±1.12	1.05±0.85
Metastasis other	63.89±38.25	2/20	1.81±1.32	1.22±1.03	1.13±0.9

Table 2 Summary of PSMA expression and cellular localization data according to the Gleason score of the primary tumor

Gleason score	No. of patients	Primary PSMA (mean%±SD)	Metastasis PSMA (mean±SD)	PSMA intensity (mean±SD)		
				Apical	Cytoplasmic	Membranous
6	8	63.75±30.2	69.37±43.3	1.87±1.1	1.00±0.8	1.50±1.2
7	8	64.37±23.2	31.6±43.3	2.12±1.1	1.37±1.0	1.31±1.1
8	21	67.14±32.8	65.76±36.4	2.28±1.3	1.55±1.1	1.31±0.9
9	6	65.8±21.0	84.1±9.2	2.58±1.3	1.25±1.0	1.08±0.8
10	8	83.75±20.6	70.62±31.2	3.00±1.3	1.50±1.2	1.56±1.1

Hétérogénéité intratumorale de l'expression du PSMA

Mannweiler et al Pathol Oncol Res 2009;15_167-172



Conclusion: survie sans progression/survie globale

^{225}Ac -PSMA-617:

Pronostic:

<3 Mo. mPFS & <5 Mo. mOS

Séries Ac

>6 Mo. mPFS u. >12 Mo. mOS

4/20 PSA < limite de détection

Intervalle libre de récidence > 1,5 ans

pas de traitement précoce: Xérostomia

^{177}Lu -PSMA-617:

Pronostic :

approx. 3-4 Mo. mPFS

Séries Lu

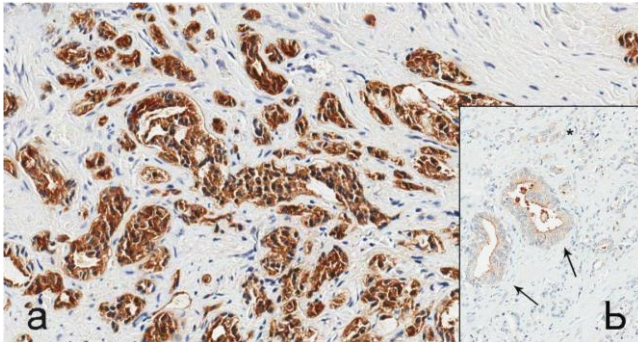
approx. 6-7 Mo. mPFS

(6-7.4 GBq / 8 semaines)

jusqu'à maintenant pas de PSA < limite de détection, pas de réponse long terme

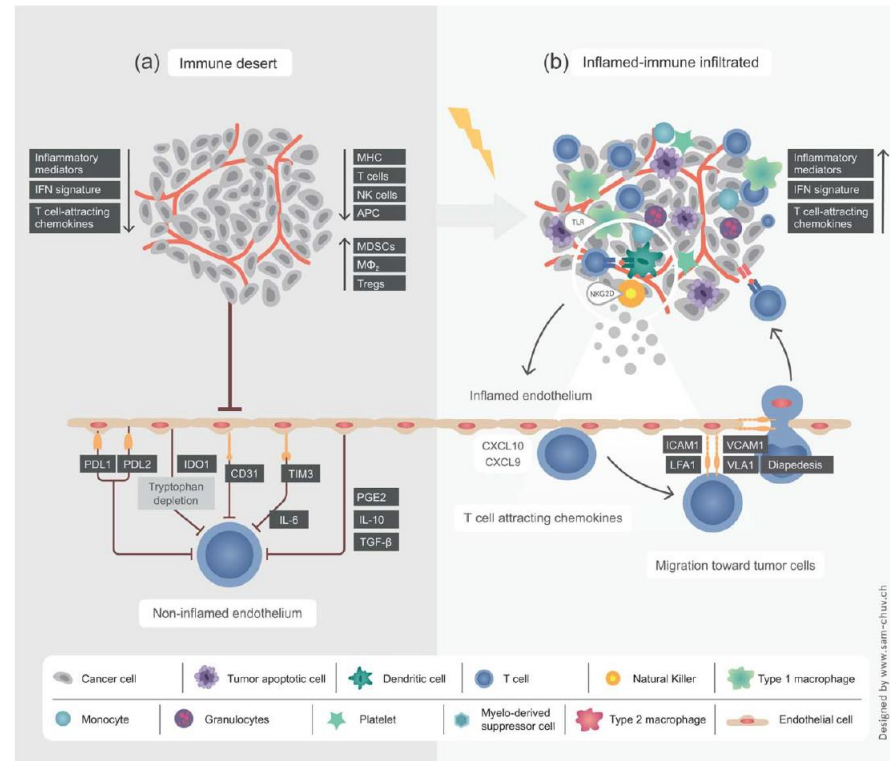
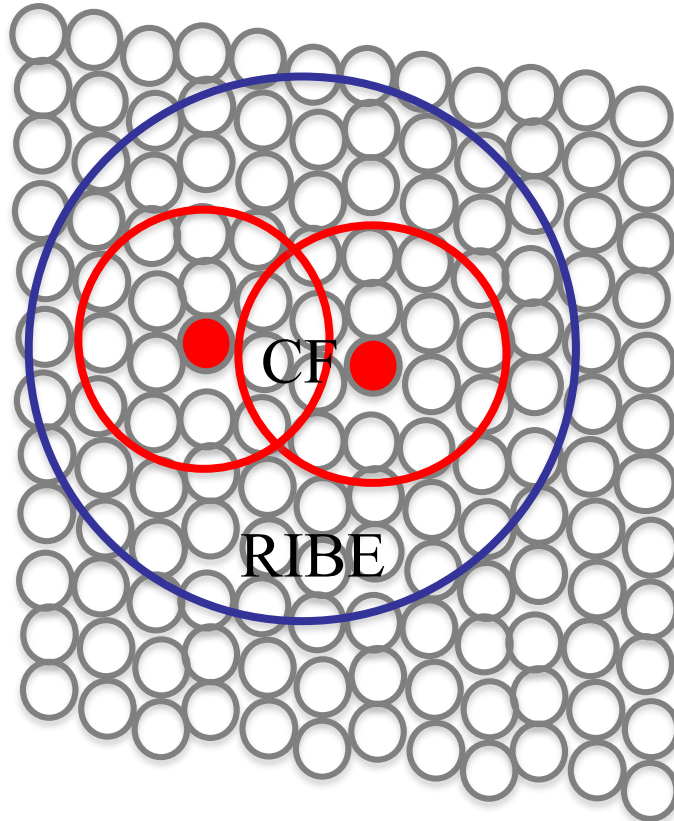
profil d'effets secondaires favorable

If PSMA expression is heterogeneous how can Ac-225 PSMA ligand therapy work?

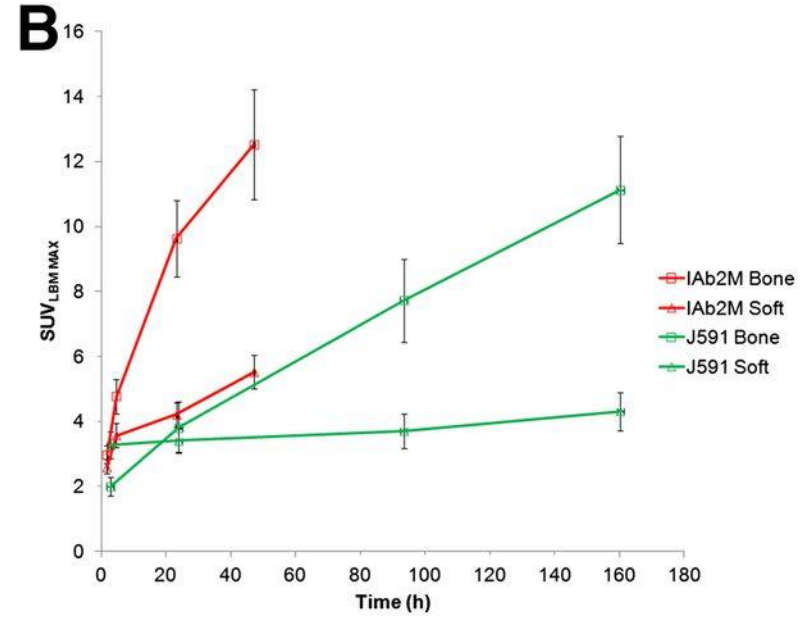
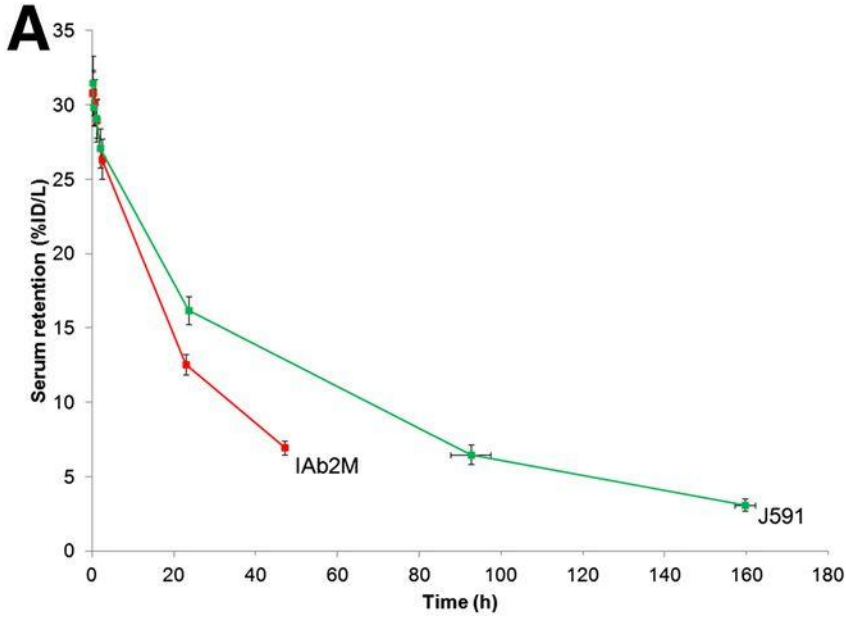


RT reprograms tumor microenvironment

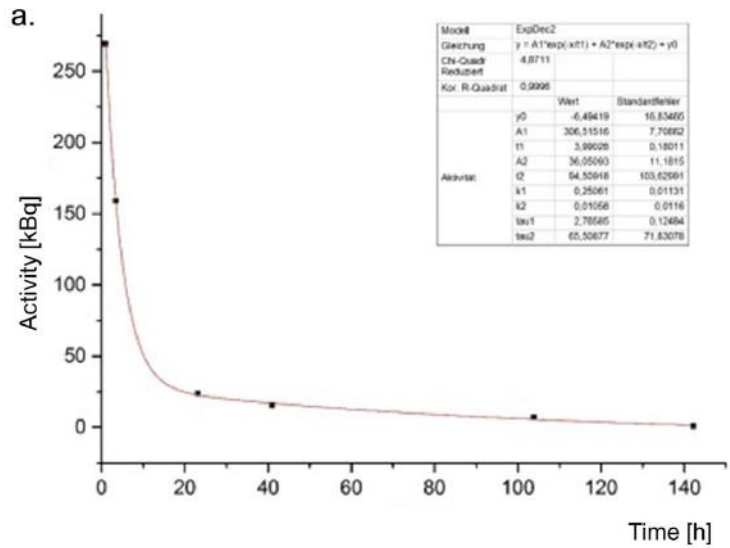
- Attraction of T cells.
- Increased expression of ICAM1 and VCAM1 for T-cell homing.
- Upregulation of MHC-I in tumor cells for recognition by incoming T cells



Herrera et al. CA Cancer J Clin. 2017



89Zr-IAB2M vs. 89Zr-J591: serum clearance (A) and lesion uptake (B). Neeta Pandit-Taskar et al. J Nucl Med 2016;57:1858-1864



Supplementary Table D: ratio of dosimetric values for ¹³¹I-MIP-1095 and values calculated from data published for ⁹⁰Y-J591 and ¹⁷⁷Lu-J591 [10,11].

	¹³¹ I-MIP-1095/ ⁹⁰ Y-J591	¹³¹ I-MIP-1095/ ¹⁷⁷ Lu-J591
adrenals	3.48	
colon	11.63	
small intestine	3.70	
heart	0.19	0.61
kidneys	0.32	1.03
liver	0.22	0.7
lungs	0.13	0.52
red marrow	0.34	1.00
spleen	0.14	0.35
bladder	0.72	1.96
testes	0.99	2.98
effective dose	0.48	1.51

Table 3: Dosimetry of dose-limiting organs with different PSMA-ligands

	Ac-225- PSMA-617 [SV _{RBE5} /MBq]	Ac-225- PSMA-617 [SV _{RBE5} /7,4MBq]	I-131- MIP-1095 [Gy/GBq]	I-131- MIP-1095 [Gy/3.7GBq]	Lu-177- PSMA-617 [Gy/GBq]	Lu-177- PSMA-617 [Gy/7.4GBq]
	This work		Zechmann et al. 2014		Kratochwil et al. 2016	
Salivary Gl.	2,33	17,24	4,62	17,09	1,38	10,21
Kidneys	0,74	5,48	1,45	5,37	0,75	5,55
Red Marrow	0,05	0,37	0,31	1,15	0,03	0,22