

# PSMA-liganden voor beeldvorming en therapie van prostaatkanker



**Yvonne Derks, PhD**

September 8, 2022 (cum laude)  
Radboud Universiteit

*Promotores:*

Prof. S. Heskamp, PhD  
M. Rijkema, PhD  
D. Löwik, PhD  
S. Lütje, PhD, MD

## De chirurgische behandeling van prostaatkanker

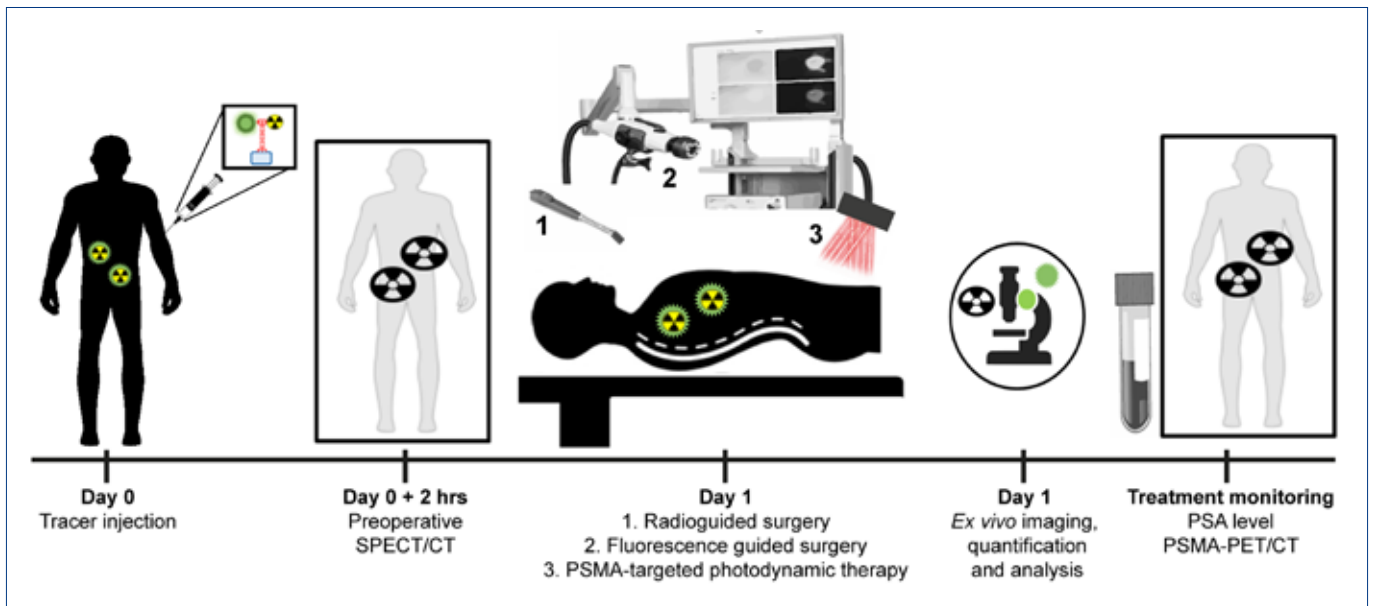
Prostaatkanker is de meest gediagnosticeerde kankersoort bij mannen. Ondanks recente verbeteringen op het gebied van beeldvorming en therapie veroorzaakt prostaatkanker nog steeds een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Radicale prostatectomie, de chirurgische verwijdering van de prostaat, is vaak de eerste behandelingslijn voor patiënten met prostaatkanker. Helaas kent de chirurgische behandeling van prostaatkanker twee grote uitdagingen. Ten eerste resulteert het verwijderen van de volledige prostaatklier weliswaar in een complete resectie van de

primaire tumor, maar dit leidt vaak tot zenuwbeschadiging met als gevolg invaliderende bijwerkingen (bijvoorbeeld incontinentie). Chirurgen bevinden zich daarom vaak op het spreekwoordelijke snijvlak tussen volledige oncologische resectie en zenuwsparende operaties met een maximale kans op een goed functioneel resultaat, maar een grotere kans op positieve resectiemarges (het achterblijven van tumorweefsel). Ten tweede blijft de volledige verwijdering van alle verdachte lymfeklieren, die tijdens de preoperatieve beeldvorming (PSMA-PET/CT) zijn opgespoord, moeilijk door factoren zoals de herpositionering van de patiënt en het laparoscopisch zicht tijdens de operatie.

Beide hierboven beschreven chirurgische uitdagingen benadrukken de behoefte aan nieuwe technieken die de detectie en visualisatie van al het tumorweefsel tijdens de operatie kunnen verbeteren. Voorbeelden hiervan zijn fluorescente en/of radionuclide beeldvorming. Bovendien moeten adjuvante therapieën worden ontwikkeld om niet-resecteerbare tumorresten te behandelen. Een uitstekend doelwit voor beeldvorming en therapie van prostaatkanker is het prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA). PSMA komt tot overexpressie in bijna alle primaire prostaatkanker tumoren, alsook in tumorpositieve lymfeklieren en verre metastasen. In dit proefschrift beschrijven we daarom de ontwikkeling van dubbel-gelabelde PSMA-bindende liganden, geschikt voor intra-operatieve fluorescente beeldvorming, radionuclide detectie en fotodynamische therapie in prostaatkanker patiënten (figuur 1).

## Dubbel-gelabelde PSMA liganden voor multimodale beeldvorming en therapie van prostaatkanker

Als eerste beschrijven we in dit proefschrift de synthese en karakterisering van twaalf dubbel-gelabelde PSMA-liganden voor intra-operatieve beeldvorming en fotodynamische therapie. Deze liganden vertoonden hoge affiniteit voor PSMA in prostaatkanker cellen en PSMA-specifieke tumor opname in muismodellen. Interessant is dat we door de systematische, stapsgewijze ontwikkeling van de liganden konden aantonen dat de toevoeging van negatieve ladingen en de conjugatie van het fluorofoor (IRDye700DX) de tumor opname en de farmacokinetiek van de liganden verbetert. Bovendien zagen wij PSMA-specifieke opname van de liganden in biopten van prostaatkanker patiënten, afgenomen na radicale prostatectomie, waarmee de eerste stap werd gezet naar klinische translatie van dergelijke liganden. Daarna onderzochten we het PSMA-gerichte fotodynamische therapie (PSMA-tPDT) potentieel van ons tot dusver best presterende ligand, genaamd PSMA-N064. PSMA-gerichte PDT effecten op de prostaatkanker cellen zijn licht- en ligand dosisafhankelijk. Behandeling van muizen met PSMA-gerichte fotodynamische therapie leidde tot een significante vertraging in tumorgroei en een verlengde overleving. Verder zagen we dat PDT op vers prostaatkankerweefsel van patiënten leidde tot verhoogde celdood specifiek in de PSMA-positieve tumor cellen, wat opnieuw een belangrijke brug slaat naar klinische toepassing voor PSMA-tPDT met deze liganden.



Figuur 1. Schematische weergave intra-operatieve radionuclide detectie, fluorescente beeldvorming en fotodynamische therapie met behulp van dubbel-gelabelde PSMA liganden.

Vervolgens werden drie nieuwe PSMA-liganden ontwikkeld gebaseerd op een geoptimaliseerde linker structuur die precies past in PSMA. Vergeleken met de eerste generatie liganden (bv. PSMA-N064) leidde het gebruik van deze nieuwe linker tot een significante verhoging van de tumor opname in onze muismodellen. Bovendien vertoonden de nieuwe liganden een zeer hoge PSMA-affiniteit en tumoropname, die vergelijkbaar of zelfs hoger was dan die van PSMA-liganden momenteel gebruikt in de kliniek. Omdat we de grote potentie van de nieuwe liganden zagen hebben we een octrooi aangevraagd op de PSMA-liganden met de nieuwe linker, met PSMA-N02 als belangrijkste ('lead') compound. Bovendien werd voor klinische translatie de GMP-productie van PSMA-N02 opgestart. Tenslotte werden op klikchemie gebaseerde PSMA-liganden gesynthetiseerd en gekarakteriseerd. Het gebruik van klikchemie in onze liganden biedt de mogelijkheid tot een veelzijdige en gemakkelijke conjugatie van verschillende

radionucliden en/of fluorescerende stoffen. De vier ontwikkelde liganden bestaan uit onze nieuwe linker, een chelator voor radionuclide labeling ( $^{99m}\text{Tc}$  of  $^{111}\text{In}$ ) en de fluorescerende kleurstof IRDye800CW. IRDye800CW werd aan het ligand gekoppeld via klik- of 'normale' NHS-gebaseerde chemie. In deze studie toonden we opnieuw PSMA-specifieke binding en een goede tumor opname aan van de op klikchemie gebaseerde PSMA-liganden. Belangrijk is dat we geen grote verschillen vonden tussen de liganden met en zonder klikchemie, wat betekent dat het veelzijdige klikchemie platform kan worden ingebouwd zonder dat het een negatieve invloed heeft op de farmacokinetiek en tumor opname van de zeer kleine liganden.

### Als de initiële behandeling faalt; radioligandtherapie van gemetastaseerde prostaatkanker

Ondanks verbeteringen in de primaire behandeling van prostaatkanker komen prostaatkanker recidieven nog veelvuldig voor. De prognose

voor patiënten met terugkerende gemetastaseerde kanker is slecht, vooral wanneer de tumoren buiten het bekkengebied zijn uitgezaaid. Meerdere systemische behandelingen voor gemetastaseerde prostaatkanker worden door de urologen toegepast, waaronder hormonale en chemotherapie. Een nieuwe en veelbelovende therapeutische optie voor gemetastaseerde patiënten is PSMA-gerichte radioligand therapie (PSMA-RLT).

In het huidige proefschrift beschrijven we een nieuwe strategie om de PSMA-liganden die al gebruikt worden voor PSMA-RLT (PSMA-617 en PSMA-I&T) radioactief te labelen met het langlevende radionuclide zirkonium-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ,  $T_{1/2}$  3.4 dagen). Vergeleken met conventionele  $^{68}\text{Ga}$ - of  $^{18}\text{F}$ -gelabelde liganden geeft PET/CT beeldvorming met  $^{89}\text{Zr}$ -gelabelde PSMA liganden de mogelijkheid tot beeldvorming op een later tijdstip (48 uur na injectie) én pre-therapeutische dosimetrie voor PSMA-RLT. We vonden geen grote verschillen in de tumor opname en dosimetrie van [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-PSMA- liganden vergeleken

met die van de overeenkomstige therapeutische [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-liganden in ons preklinisch muismodel. Bovendien hebben wij, met het oog op een verdere klinische ontwikkeling, [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-PSMA-617 PET/CT beeldvorming uitgevoerd bij een eerste prostaatkanker patiënt. Naast prostaatkanker is recent PSMA-expressie gevonden in het tumor vaatbed (neovasculatuur) van meerdere andere kankertypes. Daarom presenteren we in dit proefschrift een uitgebreid literatuuroverzicht en discussie over PSMA-beeldvorming en radioligand therapie voor andere type tumoren. Hoewel er heterogeniteit is in PSMA-expressie en tracer opname, is er een subset van patiënten met gevorderde speekselklierkanker, glioblastoom, schildklierkanker, hepatocellulair carcinoom en heldercellig niercelcarcinoom die voldoende PSMA-PET/CT tracer opname in de tumor laten zien. Deze patiënten zouden mogelijk baat kunnen hebben bij PSMA-RLT.

### **Korte conclusie**

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en synthese van vele PSMA-gerichte liganden die kunnen helpen bij PSMA-specifieke beeldvorming en therapie van prostaatkanker. We ontwikkelden liganden die variëren in hun linker samenstelling, gelabeld kunnen worden met verschillende radionucliden en geconjugeerd zijn

aan een fluorofoor. Deze liganden vertoonden een uitstekende PSMA-specificiteit, affiniteit en internalisatie in prostaatkanker cellen. Ook werd een hoge tumoropname van deze liganden waargenomen in muismodellen. Als volgende stap naar de kliniek werd de PSMA-specifieke beeldvorming en fotodynamische therapie getest op humaan prostaatkankerweefsel. Deze experimenten toonden de PSMA-specifieke opname en therapie-effecten aan in de beoogde patiëntenpopulatie.

### **Toekomst**

In de toekomst zouden de in dit proefschrift ontwikkelde liganden de beeldgeleide operatietechnieken voor prostaatkankerpatiënten aanzienlijk kunnen verbeteren en intra-operatieve fotodynamische behandeling mogelijk maken. Bovendien zou de  $^{89}\text{Zr}$ -labeling die in dit proefschrift wordt gepresenteerd essentieel kunnen zijn voor prostaat kanker beeldvorming op een laat tijdstip en voor pre-therapeutische dosimetrie bij gemetastaseerde PCa patiënten die PSMA-RLT ondergaan. Al met al hebben we in dit proefschrift PSMA-tracers ontwikkeld, deze van molecuul tot mens uitgebreid getest en streven we nu naar klinische implementatie van de liganden in prostaatkanker patiënten.

*yvonne.derks@radboudumc.nl* ♦