

Die Expression des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) beim Mammakarzinom

Expression of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) in Breast Cancer



Autoren

Clara Unger¹, Peter Bronsert², Kerstin Michalski³, Anna Bicker⁴, Ingolf Juhasz-Böss¹

Institute

- 1 Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg
- 2 Institut für Klinische Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg
- 3 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg
- 4 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe in den St. Vincentius Kliniken, Karlsruhe

Key words

PSMA, breast cancer, radioligand therapy, immunohistochemistry, PET/CT

Schlüsselwörter

PSMA, Mammakarzinom, Radioligandentherapie, Immunhistochemie, PET/CT

eingereicht 15.4.2021

angenommen nach Revision 6.9.2021

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 50–59

DOI 10.1055/a-1638-9429

ISSN 0016-5751

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Clara Unger
University of Freiburg, Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Hugstetterstraße 55, 79106 Freiburg im Breisgau,
Deutschland
clara.unger@uniklinik-freiburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist für Mammakarzinompatientinnen ein vielversprechendes Protein. Es wurde bisher nicht nur beim Prostatakarzinom nachgewiesen, sondern wird auch von den Tumor- sowie Endothelzellen der Tumorgefäße des Mammakarzinoms exprimiert. Das PSMA hat eine Rolle bei der Tumorprogression und Neubildung von Gefäßen. Deshalb wurden bereits viele PSMA-gerichtete diagnostische und therapeutische Verfahren entwickelt.

Methode Diese Arbeit ist eine allgemeine und gegliederte Übersicht über das PSMA und dessen onkogenetisches Potenzial, mit dem Fokus auf dessen Rolle beim Mammakarzinom. Für dieses narrative Review wurde eine selektive Literaturrecherche via PubMed und der Bibliothek des Universitätsklinikums Freiburg angefertigt. Hierbei wurden folgende Schlüsselwörter verwendet: „PSMA“, „PSMA and breast cancer“, „PSMA PET/CT“, „PSMA tumor progression“. Relevante Artikel wurden explizit durchgelesen, bearbeitet und zusammengefasst.

Schlussfolgerung Das PSMA könnte, insbesondere beim triple-negativen Mammakarzinom, eine neue diagnostische und therapeutische Alternative darstellen. Es scheint ein möglicher prädiktiver und prognostischer Marker zu sein.

ABSTRACT

Background Prostate specific membrane antigen (PSMA) is a promising protein for breast cancer patients. It has not only been detected in prostate cancer but is also expressed by tumor cells and the endothelial cells of tumor vessels in breast cancer patients. PSMA plays a role in tumor progression and tumor angiogenesis. For this reason, a number of diagnostic and therapeutic methods to target PSMA have been developed.

Method This paper provides a general structured overview of PSMA and its oncogenic potential, with a special focus on its role in breast cancer. This narrative review is based on a selective literature search carried out in PubMed and the library of

Freiburg University Clinical Center. The following key words were used for the search: “PSMA”, “PSMA and breast cancer”, “PSMA PET/CT”, “PSMA tumor progression”. Relevant articles were explicitly read through, processed, and summarized.

Conclusion PSMA could be a new diagnostic and therapeutic alternative, particularly for triple-negative breast cancer. It appears to be a potential predictive and prognostic marker.

Abkürzungen

CT	Computertomografie
ER	Östrogenrezeptor
FOLH1	Folathydrolyase 1
FDG	Fluorodeoxyglucose
GCPI	Glutamatcarboxypeptidase II
HR	Hormonrezeptor
HUVEC	Human umbilical Vein endothelial Cell
n. s.	nicht signifikant
PET	Positronenemissionstomografie
PR	Progesteronrezeptor
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
TNBC	Triple negative Breast Cancer
SUV	Standardized Uptake Value
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor

Einleitung

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist für Mammakarzinompatientinnen ein bedeutsamer, neuer Marker. Dieses Protein wurde nicht nur beim Prostatakarzinom nachgewiesen, sondern wird auch von den Tumorzellen und den Endothelzellen der Tumorgefäße des Mammakarzinoms exprimiert. Das PSMA spielt eine Rolle bei der Tumprogression und Neubildung von Tumorgefäßen. Aus diesem Grund wurden schon PSMA-gerichtete diagnostische und therapeutische Verfahren entwickelt, welche vielversprechend zu sein scheinen.

Das PSMA könnte beim triple-negativen Mammakarzinom als Theranostik eine neue Alternative darstellen. Dieses Review stellt eine Übersicht über die bisherige Datenlage des PSMA beim Mammakarzinom zusammen sowie über die bis dato verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, die PSMA-gerichtet sind.

Allgemeines zum PSMA

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Typ-II transmembranöses Protein, welches auch Glutamatcarboxypeptidase II (GCPII), Folathydrolyase I (FOLH1) oder N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamat-Peptidase I (NALADase I) genannt wird [1]. Das PSMA kann in 3 Abschnitte unterteilt werden: 19 intrazelluläre, 24 transmembranöse und 707 extrazelluläre Aminosäuren [2]. Das PSMA-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 [3]. Es wurde erstmals auf der LNCaP-Zelllinie lokalisiert [4]. Die LNCaP-Zelllinie wurde ursprünglich aus einem tumorbehafteten Lymphknoten eines Patienten, der an einem metastasierten Prostatakarzinom erkrankt war, isoliert [4].

Das PSMA hat unterschiedliche enzymatische Aktivitäten. Als Folathydrolyase spaltet es Polyglutamatketten von Folsäure ab [5].

Im zentralen Nervensystem entspricht es der NALADase I [6]. Diese katabolisiert extrazelluläres N-acetyl-L-aspartyl-L-Glutamat (NAAG) in N-acetyl-Aspartat (NAA) und Glutamat [7]. Wenn man die NALADase inhibiert, kann die Menge an intrazerebral vorhandenem Glutamat reduziert werden, und so auch, in präklinischen Modellen, beispielsweise bei neuropathischen Schmerzen oder einem Schlaganfall neuroprotektiv wirken [8].

Das PSMA wird von gesundem und bösartigem Prostatagewebe exprimiert [8]. Beim Prostatakarzinom ist eine erhöhte PSMA-Expression mit negativen Prognosefaktoren, wie beispielsweise einem höheren Tumorstadium, einem höheren Gleason Score oder der Hormonrefraktarität des Tumors assoziiert [9,10]. Es wird jedoch auch von weiteren Organen exprimiert, wie beispielsweise der Niere, Blase oder den Speicheldrüsen [11–13]. Das PSMA ist bei verschiedenen Tumorentitäten auf den Tumorzellen, wie beispielsweise dem Nieren-, Blasen-, oder Ovarialkarzinom und den tumorspezifischen Gefäßen, der Tumorneovaskulatur, wie beispielsweise bei dem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, aufzufinden [11, 14].

Bisherige Datenlage zur PSMA-Expression beim Mammakarzinom

Das gesunde Brustdrüsengewebe scheint das PSMA auf den Epithelzellen, jedoch nicht auf dem Endothel der Gefäße zu exprimieren [11, 15, 16]. Eine Übersicht über die bisherige Datenlage wurde in ► **Tab. 1** aufgelistet.

Die bisherige Datenlage ist hinsichtlich einer vorhandenen Expression auf den Tumorzellen des Mammakarzinoms uneinheitlich. Die Tumorneovaskulatur scheint jedoch das PSMA relativ konstant zu exprimieren. Diese Expression ist nicht nur auf den Tumorzellen der Primärtumoren vorhanden, sondern auch bei den Fernmetastasen. Somit könnte das PSMA eine geeignete Zielstruktur für eine antiangiogenetische Therapie sein.

Die Expression des PSMA beim Mammakarzinom ist bereits in mehreren Studien untersucht worden. Hierbei sind 3 Studien von besonderem Interesse: die Studien von Kasoha et al., Tolkach et al. und Wernicke et al. [16–18]. Diese haben bei jeweils 72, 315 und 92 Mammakarzinompatientinnen die PSMA-Expression des Tumors charakterisiert.

Tolkach et al. fanden bei den 315 untersuchten Proben nur in 10 Fällen (3%) eine PSMA-Expression auf den Tumorzellen. 60% dieser Fälle (n = 189) zeigten jedoch eine PSMA-Positivität der Tumorgefäße [17]. Die immunhistochemischen Untersuchungen dieser Studie konnten eine zytoplasmatische PSMA-Färbung nachweisen. Wernicke et al. stellten PSMA-positive Gefäße bei 90 der 92 untersuchten Mammakarzinompatientinnen fest. In den 2 übrigen Fällen waren ebenfalls die Gefäße des gesunden Brustdrüsengewebes PSMA-positiv. Diese Arbeitsgruppe konnte jedoch keine

► **Tab. 1** Die Expression des prostataspezifischen Membranantigens beim Mammakarzinom und gesunden Brustdrüsengewebe – immunhistochemischer Nachweis.

Autor, Jahr der Publikation [Referenz]	n	Metastasen (n)	vorhandene PSMA-Expression in den Gefäßen n (%)	vorhandene PSMA-Expression in den Tumorzellen n (%)	vorhandene PSMA-Expression im gesunden Brustdrüsengewebe n (%)	PSMA-Expression in Abhängigkeit vom Grading	PSMA-Expression in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus	PSMA-Expression in Abhängigkeit der Histologie	allgemeines Überleben in Abhängigkeit von der PSMA-Expression
Tolkach, 2018 [17]	315	–	189 (60)	10 (3)	–	p = 0,002	HR negativ: p = 1,9 × 10E-6 TNBC: p = 0,006	p = 0,01	n. s.
Kasoha, 2017 [16]	72	10	31 (46)	50 (72)	26 (67)	p = 0,004	n. s.	p = 0,026	n. s.
Wernicke, 2014 [18]	92	14	68 (74)	keine	0	p < 0,0001	ER negativ: p < 0,0001 PR negativ: p = 0,03	n. s.	p = 0,05
Kinoshita, 2006 [11]	5	–	–	1 (20)	6 (100)	–	–	–	–
Ross, 2004 [19]	10	–	7 (70)	–	–	–	–	–	–
Chang, 1999 [15]	6	–	5 (83)	0	8 (100)	–	–	–	–

ER: Östrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor; HR: Hormonrezeptor; TNBC: Triple negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom); n. s.: nicht signifikant

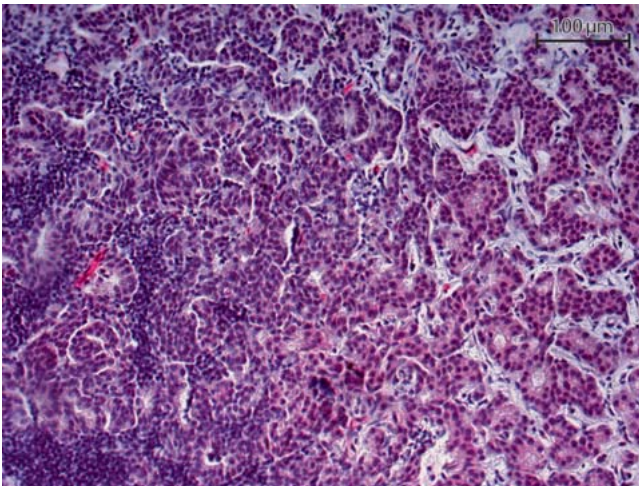
PSMA-Expression auf gesundem Brustdrüsengewebe oder auf den Tumorzellen nachweisen [18]. Bei Kasoha et al. waren bei 72% (50/70) der Fälle die Tumorzellen positiv und in 46% (31/68) die Tumorneovaskulatur. Beispiele über den immunhistochemischen Nachweis einer PSMA-Expression in den Tumorzellen sowie in der Tumorneovaskulatur sind in den ► **Abb. 1 bis 3** dargestellt.

Weitere Studien haben sich ebenfalls mit der PSMA-Expression von Mammakarzinomen befasst. Chang et al. verwendeten 5 unterschiedliche PSMA-Antikörper und fanden heraus, dass das PSMA sowohl membranständig als auch intrazytoplasmatisch bei der Tumorneovaskulatur von 5 der 6 untersuchten Fälle exprimiert wurde. Bei 4 dieser Fälle handelte es sich um invasiv duktales Mammakarzinome [15]. Die Tumorzellen waren in dieser Studie PSMA-negativ. Alle 8 gefärbten Präparate mit gesundem Brustdrüsengewebe hingegen hatten eine PSMA-Expression auf dem Epithel. Die Gefäße waren im gesunden Gewebe alle PSMA-negativ [15]. In einer anderen Studie von Kinoshita et al. war in den 6 untersuchten Fällen normalen Brustdrüsengewebes die Farb-reaktion auf den PSMA-Antikörper moderat. Eines der 5 gefärbten invasiv duktales Mammakarzinome zeigte eine schwache PSMA-Immunreaktivität [11]. Ross et al. stellten in 7 von 10 Fällen eine PSMA-Expression auf der Tumorneovaskulatur von invasiv duktales Mammakarzinomata fest [19]. Zudem waren die 8 von Mhawech-Fauceglia et al. untersuchten Phylloides Tumoren der Brust allesamt PSMA-negativ [20].

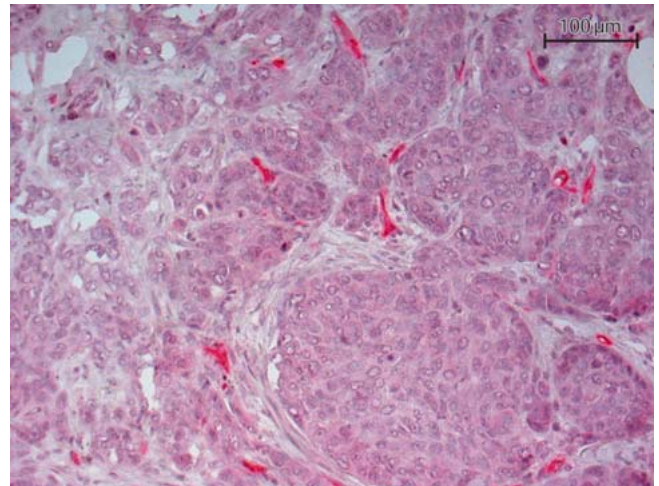
Nicht nur die Primärtumoren exprimieren das PSMA, sondern auch die Fernmetastasen [16,18,21]. Kasoha et al. testeten

12 Fernmetastasen (Knochen- und Gehirnmetastasen) und konnten beim Vergleich zwischen dem Primärtumor und der Fernmetastase eine signifikant erhöhte PSMA-Expression auf der Tumorneovaskulatur letzterer feststellen (p = 0,049). Dies konnte hinsichtlich der PSMA-Expression auf den Tumorzellen jedoch nicht nachgewiesen werden [16]. Bei den 14 von Wernicke et al. immunhistochemisch gefärbten Gehirnmetastasen wurde in allen Fällen das PSMA auf der Tumorneovaskulatur exprimiert. Die Expression in der Metastase war in den 10 gepaarten Fällen identisch zu der des korrespondierenden Primärtumors. Nomura et al. konnte in den 5 getesteten Gehirnmetastasen eine 3-mal höhere PSMA-Expression in der Tumorneovaskulatur im Vergleich zum gesunden Gehirngewebe feststellen (p = 0,007). Die Ausprägung der PSMA-Expression der Metastase und des Primarius war jedoch in den 4 gepaarten Fällen unterschiedlich: bei 3 Patientinnen waren die Gehirnmetastasen weniger PSMA-positiv als deren Brusttumoren.

Beim Vergleich zwischen der PSMA-Expression und den Prognose- sowie prädiktiven Faktoren des Mammakarzinoms ist eine vermehrte Expression signifikant mit einem höheren Grading assoziiert [16–18]. Wernicke et al. konnten eine signifikant erhöhte PSMA-Expression in Abhängigkeit von der Tumorgröße feststellen [18], Tolkach et al. bei den invasiv duktales Mammakarzinomen (im Vergleich zu den invasiv lobulären), sowie bei einem höheren T-, N- oder UICC-Stadium [17]. Kasoha et al. konnten dies hinsichtlich der Histologie bestätigen, invasiv duktales Mammakarzinome exprimierten in dieser Studie mehr PSMA als Mammakarzi-



► **Abb. 1** Immunhistochemische Färbung eines Primärtumorpräparats mit dem PSMA-Antikörper in 20-facher Vergrößerung – Nachweis des PSMA in den Tumorgefäßen.



► **Abb. 2** Immunhistochemische Färbung einer Lymphknotenmetastase mit dem PSMA-Antikörper in 20-facher Vergrößerung – Nachweis einer PSMA-Expression in den Tumorgefäßen.

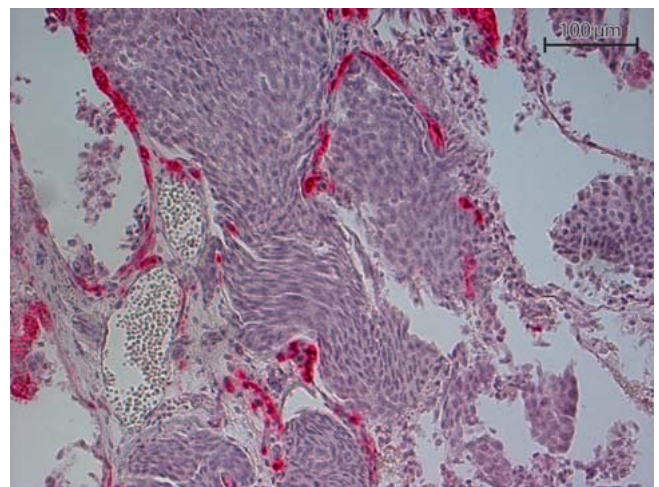
nome mit einer anderen Histologie [16]. Wernicke et al. konnten jedoch keine Assoziation zwischen der Histologie und dem PSMA-Status nachweisen [18].

Zudem fanden Tolkach et al. eine höhere PSMA-Expression in den Tumormikrogefäßen, vor allem bei Tumoren, die keine Hormonrezeptoren oder eine Her2/neu-Positivität aufwiesen, oder triple-negativ ($p = 1.9e-06$ und $p = 0,006$) waren. Die PSMA-Expression der triple-negativen Karzinome war 4,5-mal höher als bei den anderen Tumoren. Die Studie von Tolkach et al. testete Gewebeproben von 47 (14,9%) hormonrezeptornegativen und 33 (10,5%) triple-negativen Tumoren [17]. Wernicke et al. konnten ebenfalls eine höhere Anzahl an PSMA-positiven Gefäßen bei östrogen- ($p < 0,0001$) und progesteronrezeptornegativen ($p = 0,03$) Tumoren nachweisen. Sie untersuchten 12 (11%) Gewebeproben von östrogen- und $n = 24$ (24%) von progesteronrezeptornegativen Tumoren [18]. Zuletzt konnten Kasoha et al. keine signifikante Assoziation zwischen dem Hormonrezeptorstatus und der zeitgleichen Expression des PSMA in den Tumorzellen und der Tumorneovaskulatur nachweisen [16].

In Bezug auf das Überleben konnten nur Wernicke et al. eine geringere 10-Jahres-Überlebensrate bei höherer PSMA-Expression nachweisen [18].

Die unterschiedlichen Färberegebnisse können einerseits durch die unterschiedliche Färbemethodik, andererseits durch die voneinander abweichende Auswertung zu erklären sein. Methodisch durch die Verwendung von verschiedenen Primärantikörpern, welche mehrere Epitope des PSMA binden, anderen Verdünnungen der Primärantikörper oder durch unterschiedliche Antigen-Retrieval-Methoden. Bei der Quantifizierung der PSMA-positiven Gefäße sind erhebliche Unterschiede aufzufinden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine vermehrte PSMA-Expression mit einem höheren Grading und einem höheren UICC-Stadium vergesellschaftet zu sein scheint. Zudem exprimieren vor allem triple-negative sowie invasiv-duktaile Mammakarzinome PSMA auf den Endothelien der tumorassoziierten Gefäße.



► **Abb. 3** Immunhistochemische Färbung einer Gehirnmetastase mit dem PSMA-Antikörper in 20-facher Vergrößerung – Nachweis des PSMA.

Invasiv lobuläre Mammakarzinome oder Mammakarzinome einer anderen Histologie haben eine geringere PSMA-Expression an den Tumorgefäßen. Auch konnte an einem Patientenkollektiv eine Assoziation zwischen der PSMA-Expression der Gefäßendothelzelle und einem schlechteren Gesamtüberleben aufgezeigt werden [18].

Die Rolle des PSMA bei der Tumorprogression

Die genaue Funktion des PSMA ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Dieses Protein scheint jedoch auf vielfältige Art und Weise zur Tumorprogression beizutragen. Hierfür gibt es bereits mehrere Hypothesen:

Das PSMA trägt aufgrund seiner Funktion als Folathydrolase zur Tumorprogression bei

Das PSMA besitzt nicht nur im Dünndarm, sondern auch bei Prostatakarzinomzellen die Funktion einer Folathydrolase [22]. Yao et al. konnten bereits nachweisen, dass Prostatakarzinomzellen, die das PSMA exprimieren, in vitro und bei Tierversuchen über ein gesteigertes Invasionspotenzial verfügen [23]. Außerdem konnte diese Arbeitsgruppe nachweisen, dass das PSMA die Aufnahme monoglutamylierter Folsäure nach der Hydrolyse der Polyglutamatketten ermöglicht. Somit scheint das PSMA nicht nur an den luminalen Dünndarmzellen die Polyglutamatketten von Folsäure abzuspalten, sondern auch bei Prostatakarzinomzellen. Diese Funktion ist eventuell mit für die gesteigerte Invasivität und schlechtere Prognose von PSMA-exprimierenden Prostatakarzinomen verantwortlich, da die Aufnahme der Folsäure als essenziellem Baustein für die Nukleinsäuresynthese ermöglicht wird [23, 24].

Gordon et al. hingegen stellten die Hypothese auf, dass die PSMA-induzierte Folsäureaufnahme für die Regeneration der endothelialen Stickoxid-Synthase (eNOS) essenziell ist, die wiederum für die Angiogenese unabdinglich ist. Somit könnte die enzymatische Funktion als Folathydrolase des PSMA nicht nur den lokalen Folsäurespiegel erhöhen, sondern auch durch dann vermehrt vorhandene Folsäure die Regeneration der eNOS unterstützen. Über diesen Signalweg könnte das PSMA die Ausbildung von neuen Blutgefäßen unterstützen [25].

Das PSMA trägt zur Karzinogenese bei

Bradbury et al. konnten in einem In-vitro-Modell zeigen, dass Brustkrebszelllinien, bei denen das PSMA-Gen herunterreguliert wurde, eine niedrigere Zellproliferation, -adhäsion und Migrationskapazität aufwiesen [26]. Dies erklären die Autoren dadurch, dass die Inaktivierung des MDM2-Gens zu einer Verminderung der PSMA-Expression und umgekehrt führt [26]. Das MDM2 ist durch Inhibition des p53-Tumorsuppressorproteins unter anderem für die maligne Entartung von Zellen verantwortlich [27]. Somit könnte eine geringere PSMA- mit einer verringerten MDM2-Expression assoziiert sein.

Caromile et al. formulierten die Hypothese, dass das PSMA durch eine Assoziation mit dem RACK1 das Signal zwischen dem β 1-Integrin und dem IGF-1R unterbricht, was zu einer vermehrten Proliferation von Tumorzellen führen könnte [28].

Das PSMA führt zur Neoangiogenese bei Tumoren

Die Arbeitsgruppe von Liu et al. hat zum Nachweis, dass die Tumormikroumgebung eine PSMA-Expression auf Gefäßen initiiert, ein In-vitro-Modell erstellt. Humane umbilikale, venöse Endothelzellen (Human umbilical Vein endothelial Cells, HUVEC[s]) wurden einerseits in Endothelwachstumsfaktor (Vascular endothelial Growth Factor, VEGF) enthaltenden Medien und andererseits in tumorkonditionierten Medien (TCM) aus verschiedenen Tumorzelllinien hergestellt. Die HUVECs bildeten gefäßartige Rohrformationen in den TCM einer östrogenrezeptornegativen Zelllinie. Diese Gefäße waren PSMA-positiv. Bei dem Medium aus einer östrogenrezeptorpositiven Zelllinie wurden nur unvollständige Gefäße gebildet. Somit scheinen östrogenrezeptornegative Zelllinien Faktoren zu sezernieren, die eine PSMA-Expression und die

Neoangiogenese fördern [29]. Diese Ergebnisse wurden von Nguyen et al. auch auf Zelllinien von weiteren Tumorentitäten bestätigt [30].

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass das PSMA die laminin-spezifische β 1-Integrin-Funktion moduliert. Dabei ist das PSMA für die initiale Ligandenbindung des β 1-Integrins verantwortlich und nimmt an einer regulatorischen Schleife teil, bei der das β 1-Integrin und das PAK1 involviert sind, welche wiederum die Zellinvasion im Rahmen der Angiogenese unterstützen [31].

Das PSMA beim triple-negativen Mammakarzinom

Das PSMA scheint bei den triple-negativen Mammakarzinomen von besonderem Interesse zu sein. Wernicke et al. und Tolkach et al. konnten bereits eine vermehrte PSMA-Expression bei diesen Karzinomen feststellen [17, 18].

Morgenroth et al. haben sich ebenfalls mit diesem Thema befasst. Sie haben nicht nur die Expression des PSMA auf einer triple-negativen Mammakarzinomzelllinie nachgewiesen, sondern auch dessen gesteigertes angiogenetisches Potenzial. Hierfür wurden HUVEC mit tumorkonditionierten Medien von einer östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomzelllinie (MCF-7) und von einer triple-negativen Mammakarzinomzelllinie (MDA-MB231) inkubiert und die Formation von tubusähnlichen Strukturen beobachtet. Es konnte beobachtet werden, dass die HUVEC, welche den TCM der MDA-MB231 Zelllinie ausgesetzt werden, rohrähnliche Formationen ausbilden. Außerdem waren diese Endothelzellen in der Durchflusszytometrie PSMA-positiv. Somit scheint die Exposition der HUVEC in das TCM der triple-negativen Zelllinie eine PSMA-Expression induziert zu haben. Bildgebend (in Form einer ^{68}Ga Positronenemissionstomografie [PET/CT]) konnte bei Xenografts von ebendiesen Zelllinien bei Mäusen ein PSMA-Nachweis nur bei der triple-negativen Zelllinie erfolgen. Die Autoren haben jedoch nicht nur die PSMA-Expression der HUVEC charakterisiert, sondern führten ebenfalls eine PSMA-gerichtete Radio-ligandentherapie (mit ^{177}Lu -PSMA-617) auf diesen tubulären, endothelialen Strukturen durch. Hierbei konnten sie nachweisen, dass das antiangiogenetische Potenzial dieser Therapie bei den Rohrformationen, welche in den TCM der triple-negativen Tumoren konditioniert wurden, höher war (die Apoptoserate lag bei 48,15% vs. 15% bei denen, die dem TCM der MCF-7 ausgesetzt waren). Morgenroth et al. stellen die interessante Hypothese auf, dass die PSMA-Expression des triple-negativen Mammakarzinoms zu seiner verstärkten Therapieresistenz beitragen könnte. Das triple-negative Mammakarzinom kann die Menge an intrazellulärem Glutathion erhöhen, welches als Antioxidans gegen Sauerstoffradikale wirksam ist. Das Glutathion ist ein Tripeptid und besteht aus Glycin, Cystein und Glutamat. Durch die NALAADase-Aktivität des PSMA wird Glutamat abgespalten. Dies kann anschließend durch die Zellen der triple-negativen Mammakarzinome verwendet werden, um Glutathion auszubilden und somit resistenter gegenüber oxidativem Stress zu sein [32]. Zudem konnten Liu et al. in der bereits erwähnten Studie bei der östrogenrezeptornegativen Zelllinie, nicht jedoch bei der östrogenrezeptorpositiven eine Entwicklung von (PSMA-positiven) Gefäßen beobachten [33].

Schlussfolgernd trägt das PSMA vielfältig zur Tumorprogression und Neoangiogenese bei. Dies scheint vorwiegend bei den triple-negativen Mammakarzinomen von großer Bedeutung zu sein.

► **Tab. 2** Nachweis des prostataspezifischen Membranantigens beim Mammakarzinom mittels PET/CT.

Autor, Jahr der Publikation [Referenz]	n	nachgewiesene PSMA-Expression	Kollektiv	Bestätigung
Passah, 2018 [38]	1	vorhanden	33-jährige Patientin mit metastasiertem TNBC	¹⁸ F-FDG-PET/CT
Sathekge, 2015 [39]	1	vorhanden	33-jährige Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom	klinisch, ¹⁸ F-FDG-PET/CT
Sathekge, 2017 [40]	19	Gesamterkennungsrate: 84%	Patientinnen mit Mammakarzinom, primär erkrankt oder rezidivierend oder metastasiert, sowohl PR-positiv als auch PR-negativ	klinisch, Histologie, ¹⁸ F-FDG-PET/CT (n = 7)
Kasoha, 2017 [16]	1	1	79-jährige Patientin mit ossär metastasiertem Mammakarzinom	klinisch, Histologie
Medina-Ornelas, 2020 [41]	21	76%	primär metastasierte Patientinnen ohne Vortherapie mit diversem Hormon- und Her2/neu-Rezeptor-Status	¹⁸ F-FDG-PET/CT

PR: Progesteronrezeptor

Somit ist das PSMA ein vielversprechendes Protein, welches gegebenenfalls als neue Zielstruktur für die Diagnostik und/oder für eine Therapie von triple-negativen Mammakarzinomen dienen könnte.

Das PSMA in der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms

Die gängige immunhistochemische Diagnostik des Mammakarzinoms umfasst unter anderem die Bestimmung der Rezeptor-expression des Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu-Rezeptors [34]. In der metastasierten Situation kann sich der Rezeptorbesatz in der Metastase von dem des Primarius unterscheiden. Es kommt zum sogenannten Rezeptor-Switch [35]. Einem solchen Patientinnenkollektiv könnte zum Beispiel eine Her2/neu-gerichtete Therapie vorenthalten bleiben. Aus diesem Grund wurden neue Moleküle wie beispielsweise das Affibody® entwickelt. Durch eine gezielte Bindung dieses Moleküls an das Her2/neu und anschließende Darstellung in der PET/CT kann der Her2/neu-Status nicht invasiv (ohne Biopsie der Metastasen) bestimmt werden [36].

Hieraus können 2 wichtige Erkenntnisse geschlussfolgert werden: Einerseits ist die Durchführung einer PET/CT zur Beurteilung des Ansprechens einer zielgerichteten Therapie beim Mammakarzinom wegweisend, andererseits ist die genaue Bestimmung der Expression eines Proteins in den Metastasen des Mammakarzinoms erforderlich. Die Datenlage bezüglich der PSMA-Expression in den Metastasen des Mammakarzinoms ist nicht ausreichend genug, um nach einem histopathologischen Nachweis im Primarius sicher auf dessen Expression in der korrespondierenden Metastase schließen zu können. Aus diesem Grund ist eine weitere Charakterisierung der PSMA-Expression in Metastasen des Mammakarzinoms sowohl immunhistochemisch als auch bildgebend erforderlich.

Bisher wurde die PSMA-PET/CT nur in wenigen Fällen bei Patientinnen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind, angewendet. Insgesamt sind die bisherigen Ergebnisse jedoch vielver-

sprechend [37]. Eine Übersicht über die bisherige Datenlage ist in ► **Tab. 2** aufgelistet.

Passah et al. führten eine PSMA-Liganden-PET/CT bei einer 33-jährigen Patientin mit einem triple-negativen Mammakarzinom durch, welche Lebermetastasen und ein Thoraxwandrezidiv nach einer operativen, Strahlen- und Chemotherapie nachweisen konnte. Hier konnten die Ergebnisse der zum Vergleich angefertigten [¹⁸F]fluorodeoxyglucose-(FDG-)PET/CTs bestätigt werden [38].

Beruhend auf dem Fallbericht von Passah et al. wurde diese Diagnostik im Jahre 2017 bei einer größeren Patientenkohorte (n = 19) wiederholt. Diese Untersuchung zeigte vielversprechende Ergebnisse. Sathekge et al. konnten durch die PET/CT bei 84% (n = 81) der zuvor identifizierten Tumorerkrankungen eine PSMA-Positivität in der PSMA-LigandenPET/CT nachweisen. Bei 7 Patientinnen wurde zuvor eine FDG-PET-CT durchgeführt. Insgesamt konnten in der PSMA-PET/CT 13 Primärtumoren und/oder Lokalrezidive, 15 Läsionen im Sinne von befallenen Lymphknoten und 53 metastatische Läsionen nachgewiesen werden. Das Tracer-Uptake der Fernmetastasen war signifikant erhöht im Vergleich zum Primarius. Hinsichtlich der Hormonrezeptorexpression wurde nur der Progesteronrezeptorstatus der untersuchten Patientinnen in der Studie eruiert. Insgesamt waren 6 Patientinnen an einem progesteronrezeptorpositiven und 7 Patientinnen an einem progesteronrezeptornegativen Mammakarzinom erkrankt. Bei 6 Patientinnen war der Rezeptorstatus unbekannt. Sowohl in der progesteronrezeptorpositiven als auch in der progesteronrezeptornegativen Gruppe konnten jeweils 31 positive Läsionen in der PSMA-spezifischen Bildgebung dargestellt werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des SUVmean nachgewiesen werden. Beim Vergleich zwischen der PSMA-PET/CT und der FDG-PET/CT wurde eine Diskrepanz von 7 Läsionen festgestellt (6 Läsionen waren PSMA-negativ, 1 Läsion, die in der PSMA-PET/CT dargestellt werden konnte, kam in der FDG-PET/CT nicht zur Darstellung). Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den SUV-Werten der beiden Untersuchungen gezeigt werden (p = 0,015) [39, 40].

Zudem haben Kasoha et al. ebenfalls eine PSMA-Liganden-PET/CT bei einer Patientin mit bekannten, PSMA-positiven, ossären Läsionen

sionen eines Mammakarzinoms durchgeführt. Die Knochenmetastasen waren ebenfalls in der PSMA-spezifischen Bildgebung PSMA-positiv [16].

Im Jahre 2020 veröffentlichten Medina-Ornelas et al. Ergebnisse zu einem Vergleich zwischen FDG-PET/CTs und PSMA-Liganden-PET/CTs bei primär metastasierten Mammakarzinompatientinnen ohne Vortherapien. Insgesamt konnten diese Untersuchungen bei 21 Patientinnen durchgeführt werden. Hiervon hatten 4 ein Luminal-A-, 4 ein Luminal-B- und Her2/neu-positives, 2 ein Luminal-B- und Her2/neu-negatives, 6 ein non-luminal HER2-positives und 5 ein triple-negatives Karzinom. Die Detektionsrate der FDG und der PSMA-Liganden-PET/CT wurden verglichen. Insgesamt war die Detektionsrate bei allen Patientinnen in der PSMA-gerichteten Bildgebung geringer als in der FDG-PET/CT. Bei den Patientinnen, die an einem triple-negativen oder HER2-positiven Mammakarzinom erkrankt waren, war jede in der FDG-PET/CT dargestellte Läsion auch in der PSMA-Bildgebung positiv. Dies war auch bei Knochenmetastasen, unabhängig von der Histologie, der Fall. Zusammengefasst konnte eine In-vivo-PSMA-Positivität in 76% der Fälle sowie eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 91,8% nachgewiesen werden [41].

Der bildgebende Nachweis einer Metastasierung ist nicht nur aus diagnostischen Gründen von besonderem Interesse, sondern kann auch hinsichtlich des möglichen Ansprechens auf eine PSMA-gerichtete Therapie wertvolle Informationen liefern. Die Patientinnen, die in der Bildgebung PSMA-positive Läsionen haben, könnten von einer auf das PSMA zielgerichtete Therapie profitieren.

Daraus kann man schließen, dass vor einer PSMA-gerichteten Therapie eine Darstellung der PSMA-Expression erfolgen muss. Dies kann im Primarius als immunhistochemische Untersuchung durchgeführt werden. Zur Erfassung der PSMA-Expression in den Metastasen steht jedoch in vielen Fällen kein Gewebe, welches analysiert werden könnte, zur Verfügung. Außerdem zeigen die bisherigen Ergebnisse der Studien, welche die Expression des PSMA in Primarius und in den korrespondierenden Metastasen verglichen haben, dass man nicht vom PSMA-Status des Primärtumors auf eine mögliche Expression in den Fernmetastasen schließen kann. Der Nachweis einer PSMA-Positivität in Primarius oder Metastase durch eine PSMA-PET/CT könnte diese diagnostische Lücke schließen. Noch dazu können die durch die Biopsie zur histologischen Sicherung einer Läsion vergesellschafteten Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Stichkanalmetastasierung, Infektion oder ein Hämatom vermieden werden. Zuletzt könnte diese Bildgebung zum Therapiemonitoring verwendet werden.

Weitere Alternativen zur PSMA-Diagnostik

Zudem scheint der PSMA-Status eines Mammakarzinoms auch durch die Analyse von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs, circulating tumor cells) nachweisbar zu sein. Bei $n = 41$ Patientinnen, die an einem triple-negativen Mammakarzinom erkrankt waren, konnte in 15% (6/41) der Fälle eine PSMA-Expression auf CTCs nachgewiesen werden. Die Patientinnen, die vor dem Erhalt einer Chemotherapie PSMA-positive CTCs hatten, erreichten nach jener Therapie weniger häufig pathologische Komplettremissionen. Bei einer Expression des PSMA kam es früher zu einem Rezidiv

($p = 0,0039$) und zu einem geringeren Gesamtüberleben ($p = 0,0059$) [42]. Gegebenenfalls könnte eine Evaluation des PSMA-Status auf CTCs das Ansprechen einer PSMA-gerichteten Therapie beim triple-negativen Mammakarzinom vorhersagen. Zirkulierende Tumorzellen zu analysieren ist eine minimalinvasive Methode, die eine Alternative zur Biopsie einer Metastase sein könnte. Hinsichtlich des Her2-Status scheint die Prädiktion einer Her2-Überexpression auf Metastasen anhand der Analyse von CTCs möglich [43]. Insgesamt scheint das Expressionsmuster der CTCs den Metastasen ähnlicher zu sein als dem Primärtumor [43–45]. Somit scheinen CTCs eine gute Alternative zu sein, um nicht-invasiv die etwaige PSMA-Expression eines metastasierten Mammakarzinoms zu eruieren. Hierbei könnte auch der PSMA-Status der Metastasen evaluiert werden. Dies könnte eine Alternative zur PET/CT darstellen, wenn hiermit eine ebenso gute Darstellung möglich wäre. Hierzu wurden allerdings noch keine Studien durchgeführt. Es wäre nicht nur diagnostisch von besonderem Interesse, sondern könnte hinsichtlich des Ansprechens auf eine PSMA-gerichtete Therapie wertvolle Informationen liefern.

PSMA-gerichtete Therapien

Da Liganden des PSMA nach Bindung internalisiert werden [28], ist dieses Protein eine geeignete Zielstruktur für eine Therapie mit Radionukliden.

PSMA-gerichtete Radioligandentherapien haben ihren Nutzen beim Prostatakarzinom bereits bewiesen [46,47]. Bei der Studie von Yadav et al. zum Beispiel wurde bei 90 Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine PSMA-Radioligandentherapie durchgeführt. Insgesamt konnte bei $n = 56$ (62,2%) der Patienten ein Abfall des PSA-Levels nachgewiesen werden. Neunzehn (27,5%) Patienten zeigten eine partielle Remission, 30 (43,5%) eine stabile Erkrankung und 20 (29%) zeigten eine Progression.

Untersuchungen beim Prostatakarzinom konnten nachweisen, dass auch nach Durchführung einer Radioligandentherapie die Wiederholung dieser Therapie bei Progress und initialem Ansprechen erneut zu einem Ansprechen führt [48].

Eine Limitation der PSMA-gerichteten Radioligandentherapie ist die teilweise bestehende heterogene Expression des PSMA, die zu einem verminderten Uptake der Liganden und einer somit verringerten Therapiewirksamkeit führen kann [49]. Eine PSMA-Radioligandentherapie ist daher bei heterogener PSMA-Expression obsolet. Da die PET/CT jedoch vor der Applikation einer Therapie durchgeführt werden sollte, kann die Entscheidung zu einer Radioligandentherapie vor Applikation nuklearmedizinisch evaluiert werden.

Eine PSMA-Radioligandentherapie ist mit geringen bis moderaten Nebenwirkungen vergesellschaftet. Hier sind insbesondere die Xerostomie und die Anämie von klinischer Relevanz. Zudem können Leuko- oder Thrombozytopenien sowie Anstiege der Leberwerte oder der renalen Retentionsparameter Fatigue, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö auftreten [46–48]. Generell ist die PSMA-Radioligandentherapie jedoch gut verträglich. Grad-3- und -4-Toxizitäten treten fast nicht auf [48].

Nicht nur die PSMA-gerichtete Radioligandentherapie ist von besonderem Interesse. Es wurden bereits weitere therapeutische

Ansätze entwickelt, welche sich die enzymatische Funktion dieses Proteins zunutze machen.

Hierfür wurde das Folate-HBPE(CT20p) entwickelt. Die Entwicklung dieses Nanocarriers basiert auf der Annahme, dass das PSMA nicht nur als Folatehydrolase polyglutamylierte Folsäure spaltet, sondern auch die Aufnahme von Folsäure in malignen Zellen ermöglicht. Dies konnte in der Studie von Flores et al. bestätigt werden. Es konnte nicht nur nachgewiesen werden, dass Folsäure-konjugierte Therapeutika gezielt von PSMA-positiven Zellen aufgenommen werden, sondern auch, dass ebendiese dann eine Veränderung der Zellmorphologie induzieren können [50]. Diese Methode könnte auch bei Patientinnen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind, von besonderem Interesse sein. Das therapeutische Peptid, welches angewendet wird (CT20p) und zu einer morphologischen Veränderung des Zytoskeletts sowie zu beeinträchtigten Mitochondrienbewegungen und Aktinpolymerisationen führt, wurde bereits in Brustkrebsmodellen erforscht. Hierbei konnte eine Reduktion der Zellinvasivität gezeigt werden [50].

Ein neuer therapeutischer Ansatz, der aktuell beim Prostatakarzinom weiter entwickelt wird, ist die strahlengeführte Chirurgie. Dies wird bisher als „Salvage“-Operation bei Patienten angewendet, welche nach radikaler Prostatektomie noch PSMA-positive Läsionen im ⁶⁸Ga PSMA PET/CT aufweisen. Hierfür wird eine radioaktive Substanz verwendet, welche das PSMA spezifisch bindet. Die bisherigen Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse mit einer akkuraten Resektion von bereits in der PET/CT nachgewiesenen, PSMA-positiven Läsionen und einer in 66% der Fällen erreichten biochemischen Remission bei den Patienten, die diese Therapie erhalten haben [51]. Bei dem postoperativen Vergleich zwischen der mit der Gammasonde gemessenen Aktivität und der Histologie zeigt sich, dass in den meisten Fällen eine Metastase korrekt identifiziert werden konnte [52].

Dieser Therapieansatz ist für Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, von besonderem Interesse, da Lymphknoten auch außerhalb des üblichen Resektionsgebiets der erweiterten pelvinen Lymphadenektomie vorhanden sein können. Zudem kann nach einer primären (operativen) Therapie der Lymphabfluss verändert sein und Metastasen können an unüblichen Stellen auftreten [51]. Inwiefern diese Methode bei Mammakarzinompatientinnen angewendet werden könnte, ist bisher unklar.

In einigen Fallberichten wird auch die Anwendung einer PSMA-gerichteten Therapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom beschrieben. Tolkach et al. zum Beispiel, verwendeten eine PSMA-Radioligandentherapie bei einer 38-jährigen Patientin, die an einem triple-negativen Mammakarzinom erkrankt war. Diese Therapie wurde zwar gut toleriert, aber nach 4 Wochen trat ein neuer Progress auf. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Zyklen der Therapie verabreicht [17]. Von Hoff et al. testeten eine Docetaxel-BIND-014-Therapie, bei der das PSMA die Zielstruktur eines Docetaxel-enthaltenden Nanopartikels ist, ebenfalls bei einer Brustkrebspatientin. Diese 39-jährige Patientin zeigte ein partielles Ansprechen hierauf [53].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist das PSMA ein vielversprechendes Protein, welches nicht nur im Primärtumor, sondern auch in den Fernmetastasen des Mammakarzinoms exprimiert wird. Die Expression scheint auf die Tumorneovaskulatur beschränkt zu sein. Das PSMA trägt vielseitig zur Tumorprogression und zur Neoangiogenese bei. Dies ist insbesondere bei den triple-negativen Mammakarzinomen der Fall. Die PSMA-spezifische Diagnostik und Therapie ist beim Prostatakarzinom bereits etabliert. Die wenigen Fälle, bei denen ein etwaiger Nutzen dieser Methoden beim Mammakarzinom untersucht wurde, zeigen vielversprechende Ergebnisse. Eine Fortführung dieser Forschung könnte eine neue Alternative zur Diagnostik und Therapie von insbesondere triple-negativen Mammakarzinompatientinnen etablieren.

Danksagung

IMM-PACT-Programm für Clinician Scientists, Innere Medizin II, Medizinisches Zentrum – Universität Freiburg und Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) – 413517907.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] O’Keefe DS, Bacich DJ, Heston WDW. Prostate Cancer: Biology, Genetics and the new Therapeutics. Totowa: Humana Press; 2001. doi:10.1007/978-1-59259-009-4_18
- [2] Bacich DJ, Pinto JT, Tong WP et al. Cloning, expression, genomic localization, and enzymatic activities of the mouse homolog of prostate-specific membrane antigen/NAALADase/folate hydrolase. *Mamm Genome* 2001; 12: 117–123. doi:10.1007/s003350010240
- [3] O’Keefe DS, Su SL, Bacich DJ et al. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1443: 113–127. doi:10.1016/S0167-4781(98)00200-0
- [4] Horoszewicz JS, Leong SS, Chu TM et al. The LNCaP cell line—a new model for studies on human prostatic carcinoma. *Prog Clin Biol Res* 1980; 37: 115–132
- [5] Devlin AM, Ling E, Peerson JM et al. Glutamate carboxypeptidase II: a polymorphism associated with lower levels of serum folate and hyperhomocysteinemia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2837–2844
- [6] Carter RE, Feldman AR, Coyle JT et al. Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 749–753
- [7] Stauch Slusher B, Tsai G, Yoo G et al. Immunocytochemical localization of the N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) hydrolyzing enzyme N-acetylated α -linked acidic dipeptidase (NAALADase). *J Comp Neurol* 1992; 315: 217–229. doi:10.1002/cne.903150208
- [8] Mesters JR, Barinka C, Li W. Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer. *EMBO J* 2006; 25: 1375–1384. doi:10.1038/sj.emboj.7600969
- [9] Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: 975–981. doi:10.1152/ajpcell.00506.2004

- [10] Minner S, Wittmer C, Graefen M et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate* 2011; 71: 281–288. doi:10.1002/pros.21241
- [11] Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S et al. Expression of Prostate-Specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg* 2006; 30: 628–636. doi:10.1007/s00268-005-0544-5
- [12] Silver DA, Pellicer I, Fair WR et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Normal and Malignant Human Tissues. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 81–85. doi:10.1007/s00268-005-0544-5
- [13] Wright GL, Haley C, Beckett M et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 1995; 1: 18–28. doi:10.1016/1078-1439(95)00002-Y
- [14] Wang H, Wang L, Song W et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Lung Cancer Cells and Tumor Neovasculature Endothelial Cells and Its Clinical Significance. *PLoS One* 2015. doi:10.1371/journal.pone.0125924
- [15] Chang SS, Reuter VE, Heston WD et al. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res* 1999; 59: 3192–3198
- [16] Kasoha M, Unger C, Solomayer E et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in breast cancer and its metastases. *Clin Exp Metastasis* 2017; 34: 479–490. doi:10.1007/s10585-018-9878-x
- [17] Tolkach Y, Gevensleben H, Bundschuh R et al. Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 169: 447–455. doi:10.1007/s10549-018-4717-y
- [18] Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA et al. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *Apmis* 2014; 122: 482–489. doi:10.1111/apm.12195
- [19] Ross JS, Schenkein D, Webb I et al. Expression of prostate specific membrane antigen in the neo-vasculature of non-prostate cancers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3110. doi:10.1200/jco.2004.22.90140.3110
- [20] Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: An immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007; 50: 472–483. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02635.x
- [21] Nomura N, Pastorino S, Jiang P et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell Int* 2004; 14: 26. doi:10.1186/1475-2867-14-26
- [22] Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM et al. Prostate-specific Membrane Antigen: A Novel Folate Hydrolase in Human Prostatic Carcinoma Cells. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1445–1451
- [23] Yao V, Berkman CE, Choi JK et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate* 2010; 70: 305–316. doi:10.1002/pros.21065
- [24] Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Aufl. Berlin: Springer; 2007. doi:10.1007/978-3-642-17972-3
- [25] Gordon IO, Tretiakova MR, Noffsinger AE et al. Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair. *Mod Pathol* 2008; 21: 1421–1427. doi:10.1038/modpathol.2008.143
- [26] Bradbury R, Jiang WENG, Cui Y. MDM2 and PSMA Play Inhibitory Roles in Metastatic Breast Cancer Cells Through Regulation of Matrix Metalloproteinases. *Anticancer Res* 2016; 36: 1143–1151. doi:10.1007/978-3-642-17972-3
- [27] Oliner J, Pietenpol J, Thiagalingam S et al. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53. *Nature* 1993; 362: 857–860
- [28] Caromile LA, Shapiro LH. PSMA redirects MAPK to PI3K-AKT signaling to promote prostate cancer progression. *Mol Cell Oncol* 2017; 4: 1–3. doi:10.1080/23723556.2017.1321168
- [29] Liu H, Rajasekaran AK, Moy P et al. Constitutive and Antibody-induced Internalization of Prostate-specific Membrane Antigen. *Cancer Res* 1998; 8: 4055–4060
- [30] Nguyen DP, Xiong PL, Liu H et al. Induction of PSMA and Internalization of an Anti-PSMA mAb in the Vascular Compartment. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 1045–1053
- [31] Conway RE, Petrovic N, Zhong L et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Regulates Angiogenesis by Modulating Integrin Signal Transduction. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 5310–5324. doi:10.1128/mcb.00084-06
- [32] Morgenroth A, Tinkir E, Vogg ATJ et al. Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2019; 21: 116
- [33] Liu T, Jabbes M, Nedrow-Byers JR et al. Detection of prostate-specific membrane antigen on HUVECs in response to breast tumor-conditioned medium. *Int J Oncol* 2011; 38: 1349–1355. doi:10.3892/ijo.2011.946
- [34] Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2018. Online (Stand: 01.04.2021): <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
- [35] Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C et al. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005; 93: 552–556. doi:10.1038/sj.bjc.6602738
- [36] Alhuseinikhudhur A, Lubberink M, Lindman H et al. Kinetic analysis of HER2-binding ABY-025 Affibody molecule using dynamic PET in patients with metastatic breast cancer. *EJNMMI Res* 2020; 10: 21. doi:10.1186/s13550-020-0603-9
- [37] Bertagna F, Albano D, Cerudelli E et al. Radiolabelled PSMA PET/CT in breast cancer. A systematic review. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2020; 23: 32–35. doi:10.5603/NMR.2020.0004
- [38] Passah A, Arora S, Damle N et al. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Nucl Med* 2018; 43: 460–461. doi:10.1097/RLU.0000000000002071
- [39] Sathekge M, Modiselle M, Vorster M et al. 68Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 1482–1483. doi:10.1007/s00259-015-3066-x
- [40] Sathekge M, Lengaga T, Modiselle M et al. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 689–694. doi:10.1007/s00259-016-3563-6
- [41] Medina-Ornelas S, García-Perez F, Estrada-Lobato E et al. 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of locally advanced and metastatic breast cancer, a single center experience. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 10: 135–142
- [42] Kasimir-Bauer S, Keup C, Hoffman O et al. Circulating Tumor Cells Expressing the Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Indicate Worse Outcome in Primary, Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 1–12. doi:10.3389/fonc.2020.01658
- [43] Aktas B, Kasimir-Bauer S, Müller V et al. Comparison of the HER2, estrogen and progesterone receptor expression profile of primary tumor, metastases and circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients. *BMC Cancer* 2016; 16: 1–8. doi:10.1186/s12885-016-2587-4
- [44] Onstenk W, Sieuwerts AM, Mostert B et al. Molecular characteristics of circulating tumor cells resemble the liver metastasis more closely than the primary tumor in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 59058–59069
- [45] Lianidou E, Pantel K. Liquid biopsies. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2019; 58: 219–232. doi:10.1002/gcc.22695

- [46] Yadav MP, Ballal S, Bal C et al. Efficacy and Safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med* 2020; 45: 19–31. doi:10.1097/RLU.0000000000002833
- [47] Rahbar K, Ahmadzaehfar H, Kratochwil C et al. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017; 58: 85–90. doi:10.2967/jnumed.116.183194
- [48] Violet J, Sandhu A, Irvani A et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2020; 61: 857–865. doi:10.2967/jnumed.119.236414
- [49] Current K, Meyer C, Magyar C et al. Investigating PSMA-Targeted Radioligand Therapy Efficacy as a Function of Cellular PSMA Levels and Intratumoral PSMA Heterogeneity. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 2946–2955. doi:10.1158/1078-0432.ccr-19-1485
- [50] Flores O, Santra S, Kaittanis C et al. PSMA-targeted theranostic nanocarrier for prostate cancer 2017; 7: 2477–2494. doi:10.7150/thno.18879
- [51] Maurer T, Graefen M, van der Poel H et al. Prostate-Specific Membrane Antigen – Guided Surgery. *J Nuclear Med* 2020; 61: 6–13. doi:10.2967/jnumed.119.232330
- [52] Rauscher I, Düwel C, Wirtz M et al. Value of ¹¹¹In-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int* 2017; 120: 40–47. doi:10.1111/bju.13713
- [53] Von Hoff D, Mita MM, Ramanathan RK et al. Phase I Study of PSMA-Targeted Docetaxel-Containing Nanoparticle BIND-014 in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3157–3164. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2548