

BERLINER 19. PET/CT-SYMPOSIUM



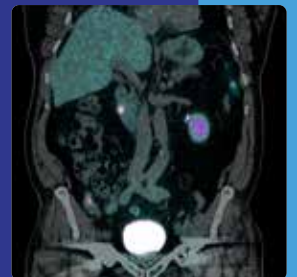
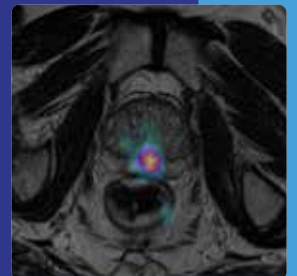
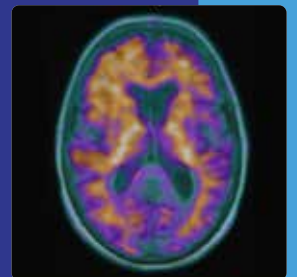
ZUKUNFT DER PET/CT: VON ASV BIS ZNS

ALZHEIMER-DEMENZ

UROLOGISCHE TUMOREN

GASTROINTESTINALE TUMOREN

ROUND TABLE: ASV





VORWORT

SEHR GEEHRTE DAMEN UND HERREN,

am 18. Mai 2022 trafen sich in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften zum nunmehr 19. Mal Ärzte verschiedenster Fachrichtungen, Vertreter diverser Institutionen, Selbsthilfevereine, Industrie und interessierte Laien zum alljährlichen Berliner PET/CT-Symposium. In diesem Jahr wurde thematisch der Bogen rund um die Zukunftsperspektiven der PET-Diagnostik gespannt.

Nach einführenden Worten durch Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike erfolgte der direkte Einstieg in den ersten Themenblock der Veranstaltung: die Alzheimer-Demenz. Hier wurde die Bedeutung der Amyloid-PET in der Alzheimerdiagnostik herausgestellt. Darüber hinaus wurde die einst auch vom PET e.V. initiierte Erprobungsstudie Amyloid-PET/CT bei Demenz unklarer Ätiologie besprochen, mit deren Durchführung das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt wurde.

Im zweiten Teil standen die urologischen Tumoren im Mittelpunkt. Konkret ging es um die PET/CT im Kontext der Diagnostik und der Bestrahlungsplanung bei urologischen Tumoren – auch in Abhängigkeit der verwendeten Tracer. Zudem wurden das Thema der Theranostik vertieft und in diesem Zusammenhang die vielversprechenden Ergebnisse der VISION-Studie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom vorgestellt.

Den dritten Vortragsblock bildeten die gastrointestinalen Tumoren. Auch hier drehte sich alles um den Informationsgewinn durch die PET/CT und um ihre Einbindung in Versorgungsstrategien.

Die anschließende Podiumsdiskussion zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV), die mit einem Impulsvortrag eingeleitet wurde, spiegelte die praktischen Erfahrungen im Versorgungsalltag wider und bildete einen spannenden Abschluss nach den wissenschaftlichen Themenblöcken.

Unser besonderer Dank gilt den Referenten, allen Mitwirkenden und Sponsoren, die für das Gelingen der Veranstaltung unentbehrlich sind. Gleiches gilt für unsere Moderatorinnen Sabine Rieser, die nun schon zum zweiten Mal eloquent durch den wissenschaftlichen Themenblock führte, sowie Sabine Thürk von alesco.concepts, die die Podiumsdiskussion leitete.

Eine digitale Version dieser Broschüre können Sie auf den Internetseiten des PET e. V. (www.petev.de) und des DTZ Berlin (www.berlin-dtz.de/downloadcenter.html) kostenfrei einsehen und herunterladen.

Wir freuen uns, Ihnen bereits heute das 20. PET/CT-Symposium ankündigen zu können, welches am 24. Mai 2023 wie gewohnt in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften stattfinden wird.

Konrad Mohnike und Wolfgang Mohnike

TEIL 1: **ALZHEIMER-DEMENZ**

Erprobungsstudie Amyloid-PET/CT bei Demenz unklarer Ätiologie: von der Idee bis zur Umsetzung
Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike

Seite 05

Seite 43

Stellenwert der Amyloid-PET in der Alzheimerdiagnostik
Prof. Dr. med. Stefan Teipel

Seite 08

Seite 47

Bedeutung klinischer Studien für die Etablierung der PET/CT
Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause

Seite 11

Seite 50

TEIL 2: **UROLOGISCHE TUMOREN**

Bestrahlungsplanung beim Rezidiv mit PSMA-PET/CT – kurativ auch bei Oligometastasier?
Dr. med. Matthias Lampe

Seite 19

Seite 53

Theranostik bei urologischen Tumoren
PD Dr. med. Konrad Mohnike

Seite 25

Welche Informationen benötigt der Urologe?
Sven-Olaf Bäßler

Seite 31

Welche Informationen kann die PET/CT mit welchen Tracern liefern?
Prof. Dr. med. Frederik L. Giesel

Seite 35

Moderation
Sabine Rieser

TEIL 3: **GASTROINTESTINALE TUMOREN**

Aktuelle Entwicklungen für pan-Tumor-Theragnostika
Prof. Dr. sc. nat. Frank Rösch

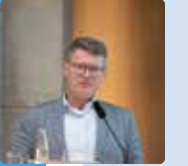
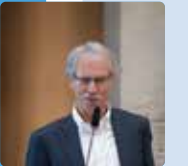
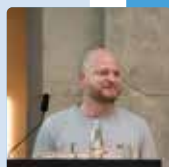
Welche Informationen benötigt der Viszeralchirurg?
Prof. Dr. med. Matthias Pross

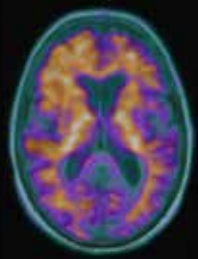
Welche Informationen benötigt der Gastroenterologe?
Dr. med. René Pschowski

TEIL 4: **ROUND TABLE: ASV – ZWISCHEN BÜROKRATIE UND CHANCE**

Impulsvortrag
Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike

Gesprächsteilnehmer:
Prof. Dr. Wolfgang Mohnike
PD Dr. Konrad Mohnike
Prof. Dr. Matthias Pross
Dr. René Pschowski
Moderation: Sabine Thürk





ALZHEIMER-DEMENZ

TEIL 1: ALZHEIMER-DEMENZ

TEIL 2: UROLOGISCHE TUMOREN

TEIL 3: GASTROINTESTINALE TUMOREN

TEIL 4: ROUND TABLE: ASV – ZWISCHEN BÜROKRATIE UND CHANCE

PROF. DR. MED. WOLFGANG MOHNIKE

Ärztlicher Direktor des DTZ Berlin und Initiator der PET-Symposiumsreihe



Erprobungsstudie Amyloid-PET/CT bei Demenz unklarer Ätiologie: von der Idee bis zur Umsetzung

01

Erprobungsstudie Amyloid-PET/CT bei Demenz unklarer Ätiologie: von der Idee bis zur Umsetzung

Wolfgang Mohnike
18.05.2022

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

02

Alzheimer-Demenz

- chronische, stetig progrediente Erkrankung mit schleichendem Beginn

Potenzial einer frühzeitigen Detektion von AD

- Verzögern des Auftretens alltagsrelevanter Störungen durch frühzeitige adäquate Therapiemaßnahmen
- Erhöhen Lebensqualität durch Ausräumen der belastenden Unsicherheit
- Vermeiden inadäquater Therapiemaßnahmen

⇒ Identifizierung eines klinischen Bedarfs!

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

03

Klinischer Bedarf einer frühzeitigen Detektion

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

04

Alzheimerdiagnostik mit ¹⁸F-Amyloid-PET/MR

Abb. aus der VDBB-Studie, DTZ Berlin

PET + MRT = PET/MR

⇒ „Amyloid-Bildgebung ist ‘in-vivo-Histopathologie’“
[Grossjean A. Amyloidbilddiagnostik in der Demenzdiagnostik. *Der Nervenarzt* 2020; 91: 170–177]

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

05

Erste Schritte

02-08-2016

1. Frühe explorative nichtinterventionelle Studie mit 16 Patienten

- **PET-Untersuchung:** Prof. Dr. W. Mohnike, DTZ Berlin (Principal Investigator)
- **Rekrutierung und neuropsych. Untersuchung:** Dr. P. Franz, Ärztehaus am KEH mit Epilepsiezentrum (Co-Investigator)
- **PET-Tracer ¹⁸F-Amyloid:** Piramal Imaging (Life MI)

⇒ Erste Ergebnisse vielversprechend, daher:

06/17-02/21

2. Durchführung einer nichtinterventionellen Beobachtungsstudie über 2 Jahre „Versorgungsstudie Demenz Berlin-Brandenburg (VDBB)“ mit 41 Patienten und 8 niedergelassenen Studienzentren

- ⇒ Diagnose wurde in 39 % der Fälle geändert (16/41).
- ⇒ Bei Diagnoseänderung therapeutische Konsequenz in 55 % der Fälle (10/16)

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

06

Weiteres Vorgehen

- Einbindung von Partnern (Prof. Teipel, Prof. Krause) und Kontaktaufnahme mit dem G-BA
- Erstmalige Themenvorstellung beim G-BA am 27.04.2017

⇒ **Ergebnis: Amyloid-PET möglicher Kandidat für Erprobung nach § 137e SGB V**

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

11

Zeitachse

Großer zeitlicher Vorlauf; erstes Gespräch zum Thema mit dem G-BA am 27.04.2017

2018 2020

Antragstellung 04/2018 | Expertengespräch mit Sachverständigen 03/2018 | Anhörung 09/2019 | Inkrafttreten des Beschlusses 06/2020

Positivbescheid zum Antrag 05/2018 | Stellungnahmeverfahren 06/2019 | G-BA-Beschluss zur Erprobungs-RL 02/2020 | Aufnahme in den EBM 10/2020

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

12

Zeitachse

2021 2022

G-BA-Verhandlungsgespräch 09/2021 | Ermittlung wissenschaftlicher Institution (europaweites Vergabeverfahren) Sep 11/2020 | Auftragsvergabe an das DZNE mit seinem Konsortium (Fachgesellschaften Neurologie, Nuklearmedizin, Radiologie, technischer Ber. PET e.V., Industrievertreter etc.) 03/2022 | Abstimung des PET e.V. im Auftrag des Konsortiums mit KBV zu Konditionen/Abrechnungsmodalitäten 04/2020 | Vorbereitung der Studie (Studienprotokoll, Genehmigungen, Verträge etc.) 2022 | Einschluss erster Patient Herbst 2022

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

07

Erprobungsstudien

- § 137e SGB V: Verfahren zur Erprobung von Methoden mit Potenzial

Seit Inkrafttreten des GKV-Versorgungsstrukturgesetzes am 01.01.2012 kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Methoden, deren Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, jedoch das Potenzial einer Behandlungsalternative erkennen lassen, Richtlinien für eine Erprobung beschließen.

- Finanzielle Förderung durch den G-BA
- Antragsberechtigt:
 - Medizinproduktehersteller
 - Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter ein wirtschaftliches Interesse an einer Leistungserbringung zulasten der GKV haben

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

08

Erprobungsstudien

Ziel

Generierung von Evidenzen aus der Versorgungsforschung und Ermöglichung einer abschließenden Nutzenbewertung

⇒ Kosten für eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode werden von der GKV schon vor einer möglichen Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV übernommen

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

13

Resümee Erprobungsstudien

- Langer zeitlicher Vorlauf mit hohem organisatorischen Aufwand von der ersten Idee bis zur Realisierung der Erprobungsstudie
- Möglichkeit einer langfristigen Aufnahme einer bestimmten Indikation mit Potenzial in den Leistungskatalog der GKV

(Allerdings können zwischen der Aufnahme erster Gespräche bis zum Vorliegen des Studienberichts und schließlich bis zur Aufnahme in den Leistungskatalog 10 Jahre vergehen)

⇒ Es handelt sich um eine indikationsbezogene Erprobungsstudie – kein gangbarer Weg für die lange Liste der onkologischen Indikationen

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

14

„Man muss das Unmögliche versuchen, um das Mögliche zu erreichen.“

Hermann Hesse

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

09

Weiteres Vorgehen

- Prozessschritte zu einer Erprobungs-Richtlinie:
 - Formalisierung Meta-Analyse (belastbare Evidenz)
 - Erstellung Studiensynopse
 - Bildung eines Konsortiums
 - Klärung Antragstellung

Nach zahlreichen Treffen, E-Mail-Konversationen, Telefon- und Videokonferenzen im Konsortium sowie gemeinsamen Abstimmungen mit dem G-BA:

⇒ 16.04.2018 Einreichung des Antrags zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden durch GE Healthcare (federführend Hr. Forst)

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

10

Erste und bisher einzige PET-Erprobungsstudie

G-BA-Beschluss vom 06.02.2020, in Kraft seit 02.06.2020:

Erprobungs-Richtlinie zur Amyloid-PET/CT bei Demenz unklarer Ätiologie

- 10/2020 Aufnahme des Abschnitts 61.5 „Erprobungs-Richtlinie Amyloid-PET“ in das Kapitel 61 des EBM
 - Abrechnungsmöglichkeit der Amyloid-PET/CT im Rahmen der zukünftigen Erprobungsstudie
 - Bei Einzelfallanträgen kann ein Verweis auf den Abschnitt 61.5 als Argumentationshilfe dienen

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

15

DTZ Berlin

Zentrum für Hybridbildgebung und Strahlentherapie

www.berlin-dtz.de

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ



PROF. DR. MED. STEFAN TEIPEL

Leiter der Klinischen Forschung und stv. Standortsprecher des DZNE (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V.), Rostock/Greifswald

Stellenwert der Amyloid-PET in der Alzheimerdiagnostik

05

Diagnostische Unsicherheit in der Praxis

- Diagnose einer Demenz in der primärärztlichen Versorgung nur in ca. 40% der Fälle [1]
- Selbst an spezialisierten Zentren diagnostische Unsicherheit in bis zu 30% der Fälle [2]; in frühen Stadien sogar häufiger [3]
 - Keine Diagnose oder unspezifische Diagnose
- Nutzen einer spezifischen Diagnose (K, S) u.a. auf
 - Einnahme von Antidementiva
 - Vermeidung unangemessener Medikation
 - Elekive Versorgung
 - Zugang zu fachärztlicher Betreuung

[1] Blome et al. JAD 2016; [2] Beiser et al. JAMA 2012; [3] Hoegarty et al. NDA 2016; [4] Blome et al. DZNE 2016; [5] Hoegarty et al. JAD 2017; 28.09.2021

06

Prädiktiver Wert der Amyloid-PET bei prodromaler Alzheimer Krankheit

Studie	Fälle, n	Studien, n	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Zitieren
[1] CPB-PET (Zhang, 2016)	214	8	63-100%	46-80%	72%	89%	N.A.
[2] FFD-Untersuchung-PET (Mortimer, 2017)	224	2	80%	80%	87%	89%	2 Jahre
[3] FFD-Untersuchung-PET (Mortimer, 2017)	448	2	87-89%	51-71%	87%	70%	1,4 Jahre
[4] FFD-Untersuchung-PET (Mortimer, 2017)	88	1	100%	88%	86%	100%	4 Jahre

Quelle: Prof. Johannes Teipel, DZNE für Neurologie und Prof. Bernd Klösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Rostock

01

Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen

Rolle der Amyloid- und FDG-PET bei der Alzheimer Krankheit

Datum: 18. Mai 2022
Stefan Teipel

02

Bedeutung der Alzheimer Krankheit

- 1,5 Millionen Personen mit Demenz (2050: 2,5 Mio.) in Deutschland [1, 2]
 - Inzidenz ca. 306.000 Fälle/Jahr
- Die Alzheimer Krankheit ist die häufigste Ursache für eine Demenz (ca. 70% der Fälle).
- Diagnose beruht auf (Freizeit-)Anamnese, klinischer Untersuchung, Bestätigung kognitiver Testung und struktureller Bildgebung (SS-Lesionen Demenzen, [3])
- Zusatznutzen von Biomarkern der Alzheimer Pathologie aus Liquor und PET (SS-Lesione Demenzen, [4])

Prognostische Fälle von Demenz in Deutschland bis in das Jahr 2050 nach Demenz in Europe Yearbook 2019

[1] Taylor et al. Neurology 2002; [2] Taylor et al. Gesundheitswesen 2002; [3] Teipel et al. JAMA 2005; [4] Teipel et al. JAMA 2005; 28.09.2021

07

Prädiktiver Wert der FDG-PET bei prodromaler Alzheimer Krankheit

Metaanalyse über 24 Studien mit 1.132 Teilnehmern (Synalagic et al. JAD 2018)

Sensitivität 56-100%, Spezifität 24-100% über alle Studien
Sensitivität & Spezifität $\geq 90\%$ für 8 von 8 Einzel-SPM Studien
PPW 76%, NPW 82% (unter der Annahme einer 47% Korrelationsrate)

Quelle: Prof. Johannes Teipel, DZNE für Neurologie und Prof. Bernd Klösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Rostock

08

FDG-PET und Differentialdiagnose der Alzheimer Krankheit

Differentialdiagnose	Sensitivität und Spezifität in Abwehr von Alzheimer AD
Frontotemporale Demenz	Sensitivität > 90 % für den Nachweis einer AD, Spezifität zwischen 65 % und 85 % (Klinische Diagnose Referenz) (Davatz, 2014)
Frontotemporale Demenz	Sensitivität 95 %, Spezifität 100 % (Klinische Diagnose Referenz) (Li, 2021; Mortimer, 2017)
Multi-Infarktdemenz	90 % Sensitivität, 100 % Spezifität für den Nachweis einer zugrunde liegenden AD-Pathologie (Autopsie Referenz) (Beiser, 2002)
Lipogehirne PPA	Sensitivität 95 %, Spezifität 83 % für die Identifikation einer Amyloid-Pathologie (Amyloid-PET Referenz) (Witke, 2015)
Lipogehirne PPA	NT + PDD-Index zeigt Sensitivität 87 %, Spezifität 89% (Autopsie-Referenz) (Bhat, 2018; Bhat, 2002; Guha, 2018)
Lipogehirne PPA	Sensitivität zwischen 70 % und 80 %, Spezifität zwischen 74 % und 100 % (Klinische Diagnose Referenz) (Davatz, 2014; Naik, 2018)

Quelle: Prof. Johannes Teipel, DZNE für Neurologie und Prof. Bernd Klösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Rostock

03

Stadienmodell der Alzheimer Krankheit

Prä-klinische Alzheimer Pathologie

Pro-dromale Alzheimer Krankheit

Leichte Alzheimer Demenz

Mittel-gradige Alzheimer Demenz

Schwere Alzheimer Demenz

Kognitiver Abbau

Funktioneller Abbau

Verhaltens- und psychologische Symptome

Klinische Progression durch die Stadien

Quelle: Prof. Johannes Teipel, DZNE für Neurologie und Prof. Bernd Klösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Rostock

04

Biomarker der Alzheimer Krankheit

Zwei Kategorien von Biomarkern

Definiierende Biomarker

- Biomarker der Amyloid-Pathologie: Liquor-A β / Amyloid-PET
- Biomarker der Tau-Pathologie: Liquor-tau / tau-PET

Stadien-Biomarker

- Marker der neuronalen Schädigung: MRT / FDG-PET
- Kognitive Symptome: Psychometrie

Quelle: Prof. Johannes Teipel, DZNE für Neurologie und Prof. Bernd Klösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Rostock

09

FDG-PET und Differentialdiagnosen der Alzheimer Krankheit

RT.LAT, LT.LAT, SUP, INF, ANT, POST, RT.MED, LT.MED

AD, DLB, FTD, PPA

Quelle: Prof. Johannes Teipel, DZNE für Neurologie und Prof. Bernd Klösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Rostock

10

FDG-PET und Verlaufsbeurteilung – Beispiel klinisches CBS/PPA

RT.LAT, LT.LAT, SUP, INF, ANT, POST, RT.MED, LT.MED

1. CBS/PPA, 2. CBS/PPA, 3. CBS/PPA

Klinische Diagnose: CBS/PPA (kortikales Syndrom in der Präfrontalregion einer progressiven nicht-flüchtigen Aphasie), Neuropathologische Diagnose: FTLD-TAU/CD Subtyp (Frontotemporale Lipodgeneration-Tau; Subtyp kortikobasale Degeneration)

Quelle: Prof. Johannes Teipel, DZNE für Neurologie und Prof. Bernd Klösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Rostock



Bedeutung klinischer Studien für die Etablierung der PET/CT

11 Nutzen der Amyloid PET-Bildgebung in der Praxis

- Nachweis bzw. Ausschluss der Alzheimer-typischen Amyloid-Veränderungen im Gehirn [1, 2, 3]
- Kann-Empfehlung in der S3-Leitlinie Demenzen, insbesondere wenn eine LP nicht gewünscht oder nicht möglich ist
- Quote der Liquorpunktionen zur Demenzerkennung in der tatsächlichen Versorgung < 1% [4]
- Amyloid-PET kann einen wesentlichen Beitrag leisten zu
 - Erhöhung der diagnostischen Korrelanz [6-8]
 - Verbesserung des Patientenmanagements [8-10]

[1] Thal et al. *Acta Neurol Scand* 2016; [2] Beach et al. *JAD* 2016; [3] Tschanz et al. *Ann Clin Neurol* 2015; [4] Wilman et al. *JAD* 2014; [5] Carrillo et al. *ACC* 2014; [6] Devir et al. *Alz Dis* 2012; [7] Balthas et al. *JAD* 2015; [8] Sabarwal et al. *Alz Dis* 2016; [9] Gnanapavan et al. *Alz Dis* 2013; [10] Pottmann et al. *Geriatrics* 2017

12 Erprobungsstudie ENABLE nach §137e SGB V

13 Erprobungsstudie ENABLE nach §137e SGB V

Ziel: Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zur S3-Leitliniendiagnostik einer Amyloid-PET auf dem Niveau der Verordnungspraxis.

Design: Erprobung von 1126 Patienten mit Demenz in einer zweifach randomisierten Studie.

Status: Studienprotokoll in Vorbereitung.

Deutsches Ärzteblatt

14 Zusammenfassung

- In experimentellen Kohorten zeigen Amyloid-PET und FDG-PET einen hohen positiven und einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert für den Übergang in eine Alzheimer Demenz
 - Individueller Nutzen in selektierten Kohorten
- Amyloid-PET ist definierender Biomarker der Alzheimer Krankheit
 - Amyloid als Haupt- vs. Kopathologie
- Nutzen der FDG-PET in der Differentialdiagnose, insbesondere AD vs. FTLD/PPA
- Nutzen der Amyloid-PET in der klinischen Anwendung bezogen auf ätiologische Diagnose, Diagnosesicherheit und ärztliches Therapiemanagement
- Erprobungsstudie ENABLE zum Nutzen der Amyloid-PET im deutschen Gesundheitssystem auf patientenrelevanten Endpunkt des alltäglichen Funktionserhalts

01

Universität Rostock

Universitätmedizin Rostock

Bedeutung klinischer Studien für die Einbindung der PET/CT

18. Mai 2022

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Prof. Dr. med. Bernd J. Krause

Universitätmedizin Rostock

02 Offenlegung von möglichen Interessenkonflikten

<p>Reisen</p> <ul style="list-style-type: none"> AAA/Novartis 	<p>Drittmittel</p> <ul style="list-style-type: none"> AMGEN Eisai AAA/Novartis
<p>Honorare</p> <ul style="list-style-type: none"> AAA/Novartis Bayer Janssen 	<p>Beirat/Beratung</p> <ul style="list-style-type: none"> Terumo Rotop AAA/Novartis PSI CRO ITM

- Bayer
- Janssen

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätmedizin Rostock

15

Sektion für Gerontopsychiatrie und DZNE Rostock

Klinik für Nuklearmedizin Rostock

Ulrike Anwarak, D. Merle Dittus, Treres Park, Dr. Doreen Bött, Dr. Nicole Grottel, Kathrin Loh, Hubert Lorenz, Dr. Ingrid Mollenhauer, Olga Nöcker, Ingrid Pöschel, Barbara Pöschel, Heide Raus, Prof. Sören, Dr. Kathrin Baur, Heide Borch, Kathrin Lorenz, Katharina Schwabe, Cornelia Sören, Dr. Anja Wittenberg

Amyloid-PET 3-BiomarkergruppenENABLE-Koordinator
 Bernd Krause, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock
 Anika Spethke, DZNE Bonn
 Wolfgang Mielke, DTG Berlin, PET-AT
 Konrad Minner, DTG Berlin
 Britta Grottel, NUK, Universitätsmedizin Rostock
 Hans-Joachim Göttsche, DZNE Bonn
 Marco Dierker, DZNE Bonn
 Jens Kurth, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock
 Ralf Kurth, UKE Hamburg

Ingrid Mollenhauer, NUK Rostock
 Dr. Werner Bensch, UKE Hamburg
 Prof. Dr. Bernd Krause, Dr. Jens Kurth

03 Struktur der Präsentation

- Einführende Gedanken
- Erfahrungen
- Lehren – neue nuklearmedizinische Studien
- (Erfolgreiche) Beispiele
- Zusammenfassung

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätmedizin Rostock

04 PET-Hybridbildgebung in Deutschland

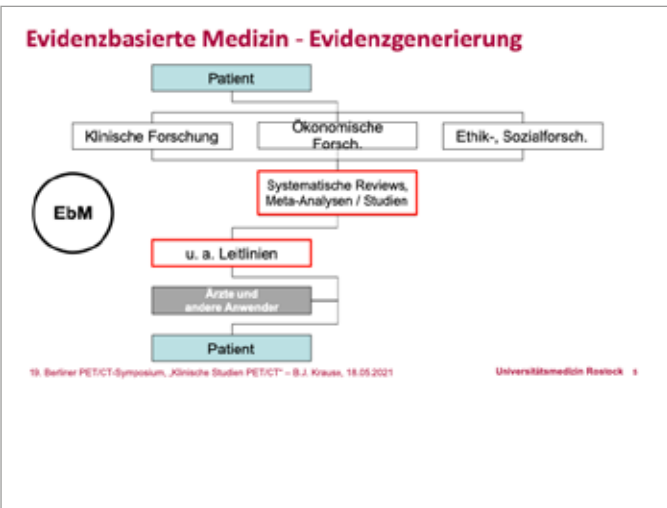
„PET soll in die Regelversorgung gebracht werden“

<ul style="list-style-type: none"> Kooperatives Vorgehen Leitlinienarbeit Registerstudien Evidenzbasierte Nuklearmedizin Health Technology Assessment Gemeinsamer Bundesausschuss Coverage of Evidence Development 	<ul style="list-style-type: none"> Lobbying Patientenselbsthilfegruppen Weiterbildungsordnung Kooperation Strahlenfächer Öffentlichkeitsarbeit
---	---

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätmedizin Rostock

05



Evidenzbasierte Medizin - Evidenzgenerierung

- Systematische Reviews, Meta-Analysen ✓
- Studien (RCT)

[IN ENGL J MED 2021 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa2107322]

19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock

06

11

Multicenterstudien – Durchführung in Deutschland ...

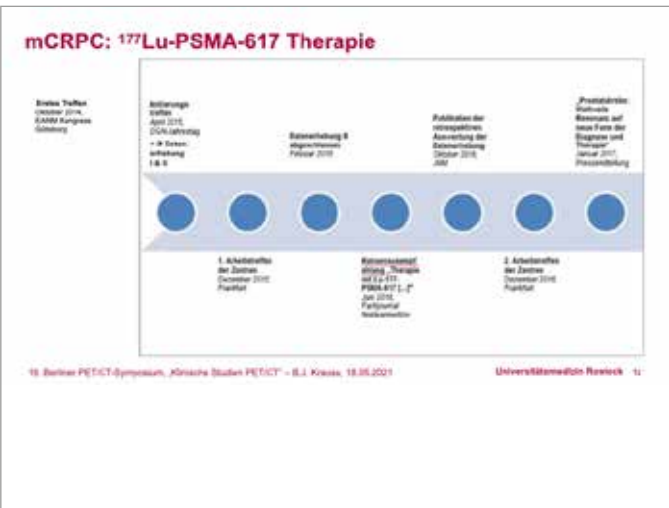
Problem:
Verzögerung bei der Implementierung von (onkologischer) Innovation in die Patientenversorgung

VISION Studie

- BrArM (10/2018): } Persönliche Korrespondenz B. J. Krause - tausende Seiten
- BfS (08/2018): }
- Radiopharmazie, regionale Behörden (!)

19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock

12



07

- ### 19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“
- Einführende Gedanken
 - Erfahrungen
 - Lehren – neue nuklearmedizinische Studien
 - (Erfolgreiche) Beispiele
 - Zusammenfassung
19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock

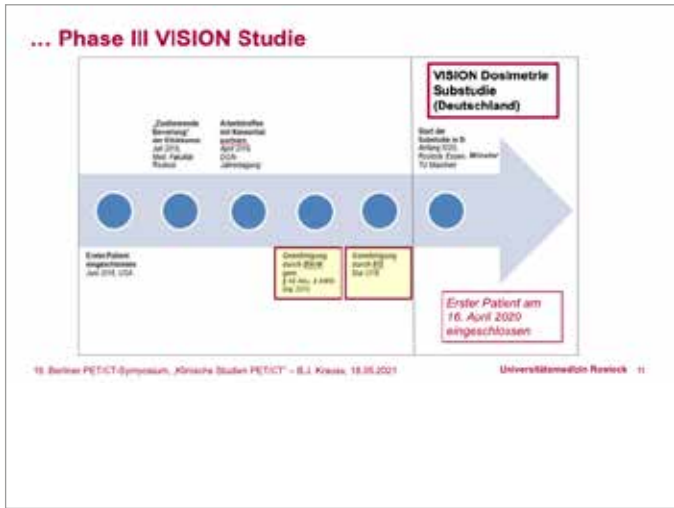
Klinische Studien - Deutschland

Deutsches Ärzteblatt, Heft 16, S 582, 22. April 2002

19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock

08

13



14

- ### 19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“
- Einführende Gedanken
 - Erfahrungen
 - Lehren – neue nuklearmedizinische Studien
 - (Erfolgreiche) Beispiele
 - Zusammenfassung
19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock

09

Klinische Studien - Deutschland

Deutsches Ärzteblatt, Heft 16, S 586, 22. April 2002

19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock



10

15

Neue Lu-177-PSMA-617 Studien

Dieses Mal positive Nachrichten:

- BfS und BfArM Genehmigungen liegen vor
- Deutschland hat mit der Rekrutierung begonnen

19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock

16

ENABLE – G-BA Erprobungsstudie

Erprobung der „Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie“

Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
Förderbescheid: 15. Januar 2022
Förderkennzeichen: 7.382.941.001 €

19. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock

ENABLE Studie - BrArM

- ... F-18-β-Amyloid Radiopharmaka haben Zulassung
- ... Einsatz der F-18-β-Amyloid Radiopharmaka für Indikation gemäß Produktinformation
- ... die ENABLE Studie wird als „nicht-interventionelle“ Studie eingestuft
- ... **kein Antragsverfahren!**

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

ENABLE Studie - BFS

- ... F-18-β-Amyloid Radiopharmaka haben Zulassung
- ... Einsatz der F-18-β-Amyloid Radiopharmaka für Indikation gemäß Produktinformation
- ... die Strahlenanwendungen findet bei der klinischen ENABLE Studie im Rahmen der regulären Krankenversorgung statt (- ja!)
- ... **keine Anzeige oder Genehmigung erforderlich**

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

Tc-99m-DPD Knochenszintigraphie - Prostatakarzinom

S3 Leitlinie Prostatakarzinom

Empfehlung B

Patienten mit einem histologisch gesichertem Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von ≥ 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder einer T-Kategorie cT3-4 oder Knochenmetastasen sollten eine **Tc-99m-DPD** erhalten.

Level of Evidence: **2++**

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

PSMA PET/CT: Evidenz Stand 2021

Prospective Single-Arm Clinical Trial
Fendler et al., JAMA Oncol, 2019

635 Patienten
Re-Staging des Prostatakarzinoms mit Ga-68-PSMA-11-PET/CT

- Prozentsatz gesamt von ⁶⁸Ga-PSMA positiven PETs: **75% (475/635) für biochemisches Rezidiv**
- Für die PSA Werte <0.5 , $0.5-1.0$, $1.0-2.0$, $2.0-5.0$, und >5 ng/ml: Positivität 38%, 57%, 84%, 86% und 97%

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“

- Einführende Gedanken
- Erfahrungen
- Lehren – neue nuklearmedizinische Studien
- (Erfolgreiche) Beispiele
- Zusammenfassung

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

FDG PET/CT - Lungenkarzinom

ORIGINAL ARTICLE

Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography

Travis J. Sparano, M.D., Walter Miller, M.D., Thomas F. Wang, M.D., David M. Brant, M.D., Stephen Durrant, M.D., Andrew Salner, M.D., Sander A. von Schultheiss, M.D., Ph.D., and Brent C. Stanek, M.D.

ABSTRACT

For the Stages of Breast, Lung, and Colon Cancer (SOLACE) trial, we conducted the largest study of integrated PET and computed tomography (CT) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (FDG) in determining the staging of non-small-cell lung cancer.

N Engl J Med. 2003; June 19, 348: 2500-2507

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

PSMA PET/CT: Evidenz Stand 2021

Figure 2. Detection Rate on a Patient Basis Stratified by PSA and Region

[Fendler et al., JAMA Oncol, 2019]

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

PSMA PET/CT: USA

- Ga-68-PSMA-11 PET/CT Zulassung nach Publikation Fendler

FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer

The second trial enrolled 635 patients who had rising serum PSA levels after initial prostate surgery or radiotherapy, and thus had biochemical evidence of recurrent prostate cancer. All of these patients received a single dose of PSMA-11 PET/CT soon after PET-TRP scan. Based on the results, 75% of these patients had at least one positive lesion detected by the PSMA-11 PET in at least one body region (bone, prostate bed, pelvic lymph nodes, or extra-pelvic soft tissue). In patients with positive Ga-68 PSMA-11 PET readings who had recedent bone pathology from biopsy, results from baseline or follow-up imaging by conventional methods, and serial PSA levels available for comparison, local recurrence or metastasis of prostate cancer was confirmed in an enriched set of cases. Thus, the second trial demonstrated that the PSMA-11 PET was detect sites of disease in patients with biochemical evidence of recurrent prostate cancer, thereby providing important information that may impact the approach to therapy.

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

S3 Leitlinie Lungenkarzinom - FDG PET/CT

Empfehlung: Bildgebung und Diagnosesicherung

Empfehlung A

Im kleineren Stadium B1-B2 und bei kurativer Behandlungsziel ist die Untersuchung mit der kombinierten Bildgebung (FDG PET/CT) im Vergleich mit der bildgebenden Untersuchung mit CT allein zu empfehlen.

Empfehlung B

Im kleineren Stadium B1-B2 und bei kurativer Behandlungsziel ist die Untersuchung mit der kombinierten Bildgebung (FDG PET/CT) im Vergleich mit der bildgebenden Untersuchung mit CT allein zu empfehlen.

Empfehlung C

Im kleineren Stadium B1-B2 und bei kurativer Behandlungsziel ist die Untersuchung mit der kombinierten Bildgebung (FDG PET/CT) im Vergleich mit der bildgebenden Untersuchung mit CT allein zu empfehlen.

[Goeckenjan G et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms... Pneumologie 2019; 64, Supplement 2: e1–e164]

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

Tc-99m-DPD Knochenszintigraphie - Prostatakarzinom

Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature

Abstract

Purpose: Imaging for prostate cancer often includes bone scintigraphy and prostate-specific antigen (PSA). We systematically reviewed the published literature to determine the diagnostic accuracy of bone scintigraphy for prostate cancer.

Methods and results: We searched MEDLINE for studies published between 1980 and 2019 that reported the diagnostic accuracy of bone scintigraphy for prostate cancer. Studies were included if they reported the sensitivity and specificity of bone scintigraphy for prostate cancer. The overall sensitivity and specificity of bone scintigraphy for prostate cancer were 75% and 88%, respectively. The overall sensitivity and specificity of bone scintigraphy for prostate cancer were 75% and 88%, respectively. The overall sensitivity and specificity of bone scintigraphy for prostate cancer were 75% and 88%, respectively.

N Engl J Med. 2021 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa2107322

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

PSMA-PET/CT und Lu-177-PSMA-617 Tx- Prostatakarzinom

ORIGINAL ARTICLE

Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Chen J, de Bono N, Chi E, Fizazi K, Hainsworth J, Dearnaley D, et al. N Engl J Med. 2019; 381: 929-938.

ABSTRACT

Background: Metastatic castration-resistant prostate cancer remains a leading cause of cancer death. The prostate-specific membrane antigen (PSMA) is highly expressed in metastatic castration-resistant prostate cancer. Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 is a radioligand therapy that delivers beta-particle radiation to PSMA-expressing cells and the resulting neutrons.

N Engl J Med. 2021 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa2107322

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

PSMA PET/CT und Lu-177-PSMA Therapie: USA

- Lu-177-PSMA-617: Zulassung nach Publikation VISION Studie

FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer

19. Berliner PET/CT-Symposium „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krauss, 18.05.2021 Universitätsmedizin Rostock 11

29 **PSMA PET/CT: ... und in Deutschland ?**

Eine offene, einarmige, beurteiler-verbundene, multizentrische Phase 1/2-Studie zur Bewertung der Sicherheit, diagnostischen Genauigkeit und der strahlentherapeutischen Auswirkungen der präoperativen Ga-68-PSMA-11 PET / CT-Bildgebung im Vergleich zur Histopathologie bei neu diagnostizierten Prostatakrebs (PCA) Patienten mit hohem Risiko für Metastasen, für die eine radikale Prostatektomie (RP) mit erweiterter Becken-Lymphadenektomie (EPLND) vorgesehen sind

DKTK PSMA-Studie

F. Giesel [1,2], M. Eiber [3], K. Kopka [4]

[1] Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Nuklearmedizin, Heidelberg
 [2] TU München, Abteilung für Nuklearmedizin, München
 [3] HDK, Institut für Radiochemische Verfahren, Dresden-Rosenthal

dkfz, DKTK, ABX-CRO

Courtesy Prof. Giesel - confidential

30 **PSMA PET/CT: Deutschland DKTK Studie**

Zeitachse (8 out of 11 study centers in D-A-CH region)

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock

35 **REKRUTIERUNG**

Gepar octo 950 / 100 %

Gepar-PET 134 / 14,1 %

INTERIMSANALYSE 103 / 10,8 %

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock

36 **RANDOMISIERUNG**

Gepar-PET study design

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock

31 **DKTK Studie: Status quo, Zusammenfassung + Ausblick**

- n=173 enrolled in the study, n=139 have been completely evaluated (Imaging + Histopathology)
- Out of n=139; 55 patients presented with LN metastases (39.6%)
- PSMA-PET presents a high sensitivity and specificity in the detection of prostate cancer in the prostate gland and regional lymph node in the pelvic region [final data are confidential due to scientific publication]
- Also the quantitative SUV-Surrogate of PSMA-uptake is characterized with a very well correlation with tumor aggressiveness (GSC)
- Further prospective multi-center studies in NM are essential

Courtesy Prof. Giesel - confidential

32 **PSMA PET/CT - Prostatakarzinom**

S3-Leitlinie Prostatakarzinom

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock

37 **Gepar-PET-Studie**

Studienzentren

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock

38 **Zusammenfassung I**

Klinische Studien PET/CT

- Verzögerung der Implementierung von onkologischer Innovation!
- Deutschland kann bei Innovation führende Rolle spielen (VISION)
- Föderale Strukturen nicht förderlich

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock

33 **ENABLE – G-BA Erprobungsstudie β-Amyloid PET/CT**

Amyloid PET methods

Health care related diagnostic value

GED study ENABLE according to §131e SGB V

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock

34 **Gepar-PET-Studie (Multicenter-Studie)**

Thema: „Positron emission tomography – computed tomography as an add-on diagnostic tool to reduce the frequency of mastectomy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy“

Start: 2014
 Laufzeit: 3-5 Jahre

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock

39 **Zusammenfassung II**

- Positive Beispiele:
 - FDG-PET/CT beim Lungenkarzinom
 - Tc-99m-DPD Knochenszintigraphie beim Prostatakarzinom
- Verzögerungen – Beispiel
 - PSMA-PET/CT beim Prostatakarzinom
- Hoffnung
 - β-Amyloid-PET/CT beim Demenz unklarer Ätiologie

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

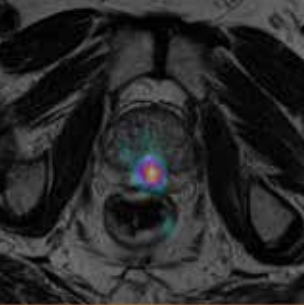
Universitätsmedizin Rostock

40 **Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

Kontakt
 Universitätsmedizin Rostock
 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
 Direktor: Prof. Dr. B. J. Krause

18. Berliner PET/CT-Symposium, „Klinische Studien PET/CT“ – B.J. Krause, 18.05.2021

Universitätsmedizin Rostock



UROLOGISCHE TUMOREN

TEIL 1: ALZHEIMER-DEMENZ

TEIL 2: UROLOGISCHE TUMOREN

TEIL 3: GASTROINTESTINALE TUMOREN

TEIL 4: ROUND TABLE: ASV – ZWISCHEN BÜROKRATIE UND CHANCE

DR. MED. MATTHIAS LAMPE

Leiter der Strahlentherapie und Ärztlicher Leiter des DTZ am OZB Onkozentrum Berlin



Bestrahlungsplanung beim Rezidiv mit PSMA-PET/CT – kurativ auch bei Oligometastasierung?

01

Bestrahlungsplanung beim Rezidiv mit PSMA/PET/CT – kurativ auch bei Oligometastasierung?

Dr. med. Matthias Lampe
Berlin, 18. Mai 2022

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

02

Prostatakarzinome

Neuerkrankungen:

2009 64.960*
Prog. 2014 70.100*

Hauptbehandlungsoptionen:

- Operation
- Strahlentherapie; Externe Bestrahlung / Brachytherapie
- Active surveillance

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

03

Primärdiagnose

Stand der aktuellen S3-Leitlinie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EC	LoE	Quelle
A.8	Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digital-rectale Untersuchung durchgeführt werden.	A	2++	106-111
A.9	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den erforderlichen Qualitätsanforderungen genügt.	B	1-3a	107-111
A.10	Die kombiniertere Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnose eingesetzt werden.	B	1-3a	106-111
A.11	Die Ultraschall-Biopsie sollte nicht zur Primärdiagnose eingesetzt werden.	A	1-3a	104-105
A.12	Der Computergestützte Ultraschall (ProstateMapping) soll nicht zur Primärdiagnose eingesetzt werden.	A	2+	101-103
A.13	Das MDT der Prostata soll multiparametrisch entsprechend der aktuellen Qualitätsstandards durchgeführt werden. (Zur weiteren Info: 6.12 bis 6.14.)	A	2+	106-111
A.14	Die in der Prostata-MRT beschriebenen Karzinom-suspiziven Herde sollen genau inspiziert werden.	A	2+	104-105
A	Zusätzlich zur MDT-gestützten Biopsie sollte gegebenenfalls eine systematische Biopsie erfolgen.	B	2	-

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

04

Primärdiagnose

Stand der aktuellen S3-Leitlinie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EC	LoE	Quelle
A.20	Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DTZ-Befund herangezogen werden. Befunde von herkömmlichen bildgebenden Verfahren sollen berücksichtigt werden, wenn sie den geforderten Qualitätsstandards genügen.	A	2	88
A.21	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Profilen sollen keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, Biopsie, CT, PET/CT) erhalten.	B	2-3a	104-110
A.22	Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der heterogenen Datenlage keine eindeutigen Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden.	DT	2	88
A.23	Patienten mit einem Gleason-Score von ≤ 8 oder einer Kategorie cT1-2 sollen vor der Entscheidung über eine therapeutische Behandlung anhand von die Ergebnisse einer MDT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten.	B	2-3+	110
A.24	Patienten mit einem histologisch geringem Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≤ 8 oder einer Kategorie cT1-2 oder Nischenkarzinom sollen eine Biopsieerhebung erhalten.	B	2-3+	104-110
A.25	Die Rolle der PET/CT-Bildgebung bei radiologisch unklaren Prostatakarzinomen im Rahmen des primären Stagings ist unklar, es sollte daher innerhalb kontrollierter klinischer Studien erfolgen.	B	2-3a	104-110
A.26	Im Falle von unklaren sonographischen Befunden oder bei unzureichend aufklärenden Metastasen soll eine weitere radiologische und gegebenenfalls neurologische Diagnostik erachtet werden.	B	-	-

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum DTZ

05

Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

Welche für wen?
Das Potenzial der Therapieoptionen wird durch eingeschränkte Diagnostik limitiert.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1	Bei einem PSA-Wert von 10 ng/ml oder höher, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen. Bei einem PSA-Wert von 10 bis 20 ng/ml, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen. Bei einem PSA-Wert von 10 bis 20 ng/ml, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen.	A	1+	[17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100]

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

06

Strahlentherapie ...

... ist eine primäre Therapieoption

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1	Bei einem PSA-Wert von 10 ng/ml oder höher, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen. Bei einem PSA-Wert von 10 bis 20 ng/ml, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen. Bei einem PSA-Wert von 10 bis 20 ng/ml, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen.	A	1+	[17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100]

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

11

Therapie des Rezidivs

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

12

Salvage-Strahlentherapie

Rezidiv ist heilbar:

- Lokalrezidiv
- LK-Metastasen
- Fernmetastasen

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

07

Was ist mit den LK?

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1	Bei einem PSA-Wert von 10 ng/ml oder höher, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen. Bei einem PSA-Wert von 10 bis 20 ng/ml, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen. Bei einem PSA-Wert von 10 bis 20 ng/ml, einem PSA-Wachstum von > 0,7 ng/ml/Jahr oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ist eine definitive Therapie zu empfehlen.	A	1+	[17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100]

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

08

Neoadjuvante Therapie

Wird das Rezidiv nur aufgeschoben?

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.6.7	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante hormonablabende Therapie erhalten. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen. b. Die hormonablabende Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate dauern. c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll die Entscheidung über die Dauer der hormonablabenden Therapie individuell insbesondere in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.	A	1+	[17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100]

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

13

Salvage-Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.9	Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) sollte als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/Nx angeboten werden.	B	2-3	[37, 37d]
6.10	a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml). b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.	A	2-3	[37, 37b, 37c, 37e]
6.11	Die Behandlung des persistierenden PSA-Nivaus oberhalb des definierten Nullbereichs nach radikaler Prostatektomie kann nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.	D	3	[37f, 37f.302]

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

14

Strahlentherapie Prostata-CA

Zielvolumen ohne und mit Lymphabfluß:

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

09

Pitfall

Hormontherapie sollte früh begonnen werden

... aber nicht vor PET/CT-Diagnostik

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

10

Primäre RTx

Primäre RTx vs Primäre OP

Tumorkontrolle

LK-Stopps

LK-Therapie

Nebenwirkungen

Rezidivtherapie

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

15

Therapiemanagement mit ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT

Anzahl Patienten mit Befund	Primärdiagnostik (15)	Rezidivdiagnostik (42)	Alle Patienten
Konventionelle CT	2/15	10/42	12/57 (21,1%) (mind. 1 Lokalisation)
⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT	9/15	25/42	34/57 (59,6%) (insg. 85 Lokalisationen!)
Änderung TNM-Klassifikation	4/15 (26,7%)	25/42 (59,5%)	29/57 (50,9%)

Nach Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H et al. (2016) Eur J Nucl Med Mol Imaging 43: 34-41

Auf Basis der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT wurde bei 50,88 % (29/57) der Patienten die TNM-Klassifikation geändert

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

16

Therapiemanagement

Literaturvergleich

Änderung des (radio)therapeutischen Managements aufgrund der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET	Autoren	Jahr	Änderung in %
Schiller K, Sauter K, Dewes S et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 44: 1658-1662	2017	45,2	
Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 43: 34-41	2016	50,9	
Bluemel C, Linke F, Herrmann K et al. Epineur Res 6: 78	2018	47,2	
Dewes S, Schiller K, Sauter K et al. Radiol Oncol 11: 73	2016	33,3	
Habl G, Sauter K, Schiller K et al. Prostate 77: 820-827	2017	46,3	
Shakespeare TP. Radiol Oncol, doi: 10.1186/s12014-015-0548-8	2015	59,0	

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

17 **SONDERFALL OLIGOMETASTASIERUNGBG**

Oligometastasierung

Unschärfe Definition des Begriffs
Datenlage ebenso limitiert

Synchrone Metastasierung **VS.** **Metasynchrone Metastasierung**

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

18 **SONDERFALL OLIGOMETASTASIERUNGBG**

Besteht noch Hormonabhängigkeit?

Hormontherapie: effektive syst. Therapiemaßnahme
Krankheitsverlauf lässt sich für Jahre beeinflussen
Verbessert Effektivität der RTx

ABER:
nach Resistenzentwicklung oft nur geringe Wirksamkeit von syst. und lokalen Optionen

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

23 **Therapiemanagement mit ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT**

TNM-Klassifikation der Patienten	T1-3	N1	M1a	M1b	o. B.
Konventionelles TNM-Staging	2	3	3	6	45
TNM-Staging nach PSMA	8	16	6	19	22

Nach Sterzing F, Klotzsch C, Fiedler H et al. (2016) Eur J Nucl Med Mol Imaging 43: 34-41

- Der geänderte TNM-Status hatte bei allen Patienten eine Änderung der (radio)therapeutischen Strategie zur Folge
- Bei angepasster Strahlentherapie deutlich erhöhte Heilungsrate

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

24 **Herausforderung durch die Strahlenbiologie**

Hohe Dosis – hohe Tumorkontrolle
Hohe Dosis – hohen Nebenwirkungen

Keine unbegrenzte Dosissteigerung möglich

ZIEL: optimale Dosisverteilung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

19 **SONDERFALL OLIGOMETASTASIERUNGBG**

Angewendete Diagnostik

Molekulare Diagnostik: Evolution Technik und Tracer

Skeletteszinti. FDG-PET Cholin PSMA

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

20 **Oligometastasierung**

Metastasengerichtete Therapie

Dogma: Tumor mit einer Metastase hat oft auch weitere Metastasen entwickelt, richtig

PET/CT ist beste Methode zum auffinden

ABER:
Technische Limitierungen der PET (Auflösung von 3mm) müssen in die Therapieentscheidung einbezogen werden

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

25 **Herausforderung durch die Strahlenbiologie**

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

26 **Therapieplanung mit PET/CT**

73 jähriger Patient
PSA-Anstieg nach OP und Bestrahlung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

21 **Oligometastasierung**

Metastasengerichtete Therapie

A Durch räumliche Eskalation (Bestrahlung Lymphabfluss)
B Gezielte Deeskalation zur Vermeidung von Nebenwirkungen (Sterotaxie)

In jeden Fall:
Patient muss sorgfältig beraten werden und Chance und auch Risiken erkennen und beurteilen können

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

22 **Leitliniengerechte Diagnostik des Rezidivs**

6. Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms	6.4. Substrukturierte Empfehlung	grad 2a
6.4.1. Diagnostik des Rezidivs	Bei Rezidiv mit biochemischem Rückfall nach primärer lokaler rezidivierender Therapie sind lokale Kontrolluntersuchungen und eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv anzustreben.	4
6.4.2. Therapie des Rezidivs	Bei Rezidiv (nach 6.4.1.) sind lokale Kontrolluntersuchungen und eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv anzustreben. Bei lokalem Rezidiv sind lokale Kontrolluntersuchungen und eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv anzustreben.	4
6.4.3. Diagnostik des Rezidivs	Bei Rezidiv mit biochemischem Rückfall nach primärer lokaler rezidivierender Therapie sind lokale Kontrolluntersuchungen und eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv anzustreben.	4
6.4.4. Therapie des Rezidivs	Bei Rezidiv mit biochemischem Rückfall nach primärer lokaler rezidivierender Therapie sind lokale Kontrolluntersuchungen und eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv anzustreben.	4

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

27 **Therapieplanung mit PET/CT**

73 jähriger Patient
PSA-Anstieg nach OP und Bestrahlung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

28 **Verknüpfung**

Moderne Technik erlaubt sichere Bestrahlung der LK
Moderne Hybridbildung erlaubt tumorspezifische Darstellung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



Theranostik bei urologischen Tumoren

29 **Verknüpfung**

Integration von molekularer Diagnostik in hochmoderne Strahlentherapie erlaubt sichere Intensivierung der Behandlung

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

30 **Studie**

Wie es früher war (schlecht...)

*Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate-analysis of RTOG study 75-06.

Class	Pelvic dose (Gy)					Total	SQP by dose
	<4250	4251-4300	4301-4750	4751-5000	5001+		
Diarrhea	1 (7%)	36 (13%)	6 (10%)	8 (9%)	30 (18%)	87 (17%)	NS
Proctitis	0 (0%)	23 (9%)	6 (7%)	17 (17%)	43 (19%)	57 (10%)	NS
Rectal-anal stricture	0 (0%)	11 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	23 (4%)	NS
Rectal bleeding	0 (0%)	24 (9%)	11 (17%)	6 (6%)	7 (9%)	48 (9%)	NS
Rectal ulcer	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	NS

*Mantel-Haenszel Test stratified by grade.

Pilepich, M. V., et al. (1997). "Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate-analysis of RTOG study 75-06." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19(3): 351-357.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

31 **DTZ Berlin**
Zentrum für Hybridbildgebung, Strahlentherapie & Interventionelle Onkologie

www.berlin-dtz.de

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

01 **18. Berliner PET/CT-Symposium**

Theranostik bei urologischen Tumoren

Konrad Mohnike, DTZ Berlin
Berlin, 18. Mai 2022

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

02 **Theranostik**

- Verbindung nuklearmedizinischer Diagnostik und Therapie mittels hochspezialisierter Spürsubstanzen (Tracer)
- Tracer wird hierfür mit verschiedenen Radionukliden markiert, die für die diagnostische oder therapeutische Anwendung geeignet sind
- je nach Radionuklid Nutzung für Diagnostik oder Therapie

Diagnostik	Therapie
Darstellung des Tumors in der Hybridbildgebung	Bestrahlung mit therapeutischem Betastrahler oder kombiniertem Beta-/Gammastrahler, seltener Gammastrahler

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

03 **Theranostik**

Fragestellung	Diagnostik	Therapie
Schilddrüse	¹²³ I-Szintigraphie	¹³¹ I-Radiiodtherapie
Neuroendokrine Tumoren	⁶⁸ Ga-DOTATOC-PET/CT	¹⁷⁷ Lu-DOTATOC-Radionuklidtherapie
Prostatakarzinom	⁶⁸ Ga-PSMA-Ligand	¹⁷⁷ Lu-PSMA-Radionuklidtherapie
Knochenmetastasen	⁶⁸ Ga-NO2A-Bisphosphonat	¹⁷⁷ Lu- BPAMD -Radionuklidtherapie
Neuroblastom, Phäochromozytom	¹²³ I-MIBG-Szintigraphie	¹³¹ I-MIBG-Radionuklidtherapie
Non-Hodgkin-Lymphom	⁹⁰ Zr-mab (monoklonale Antikörper)	⁹⁰ Y-mab (monoklonale Antikörper)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

04 **Theranostik**

Fragestellung	Diagnostik	Therapie
Schilddrüse	¹²³ I-Szintigraphie	¹³¹ I-Radiiodtherapie
Neuroendokrine Tumoren	⁶⁸ Ga-DOTATOC-PET/CT	¹⁷⁷ Lu-DOTATOC-Radionuklidtherapie

BEISPIEL

Prostatakarzinom	⁶⁸ Ga-PSMA-Ligand	¹⁷⁷ Lu-PSMA-Radionuklidtherapie
Neuroblastom, Phäochromozytom	¹²³ I-MIBG-Szintigraphie	¹³¹ I-MIBG-Radionuklidtherapie
Non-Hodgkin-Lymphom	⁹⁰ Zr-mab (monoklonale Antikörper)	⁹⁰ Y-mab (monoklonale Antikörper)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lutetium-PSMA-Therapie

- PSMA-Ligand zur Bindung an das PSMA der Zelloberfläche von Prostatakarzinomen
- Therapieoption für Prostatakarzinompatienten mit Metastasen in den Weichteilen nach Ausschöpfen der therapeutischen Optionen
- ¹⁷⁷Lutetium = kombinierter Gamma- und Beta-Strahler, dadurch ist die Therapiekontrolle einfacher als bei ⁹⁰Yttrium (reiner Beta-Strahler)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lutetium-PSMA-Therapie

• Patientenindividuelle Indikationsstellung:

- Histologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom
- Nicht-resektable Metastasierung
- Tumorprogress unter leitförmiger Therapie (Kastrationsresistenz, nach Xofigo/Abirateron/Enzalutamid nach Docetaxel/Cabazitaxel oder „ unfit for chemotherapy“ festgelegt gemäß Facharztstandards)
- Konkulationssituation 2014, Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF Register Nummer 0340020G
- Nachgewiesene PSMA Expression des überwiegenden Anteils der Tumormanifestationen in einer aktuellen PSMA Bildgebung (bevorzugt PSMA PET/CT)
- Ausreichende Knochenmarksfunktion:
 - Leukozytenzahl > 3.000/µl
 - Thrombozytenzahl > 75.000/µl
- Boden L et al. The panel PSA, EAMM, and SMMB practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 May;40(5):600-16.
- Allentfalls gering eingeschränkte Nierenfunktion: Kreatinin < 2xULN
- AST oder ALT < 5xULN
- > 6 Wo. Abstand zur letzten myelo-suppressiven Vortherapie

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (2016)

Therapie mit Lu-177-PSMA, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, Konsensusempfehlung.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lu-PSMA-Therapie: VISION-Studie

Sator C, de Bono J et al. (2021) N Engl J Med 385(12): 1091–1103

- Internationale, randomisierte, offene Phase-3-Studie mit Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach positiver ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT
- Primäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben
- Sekundäre Endpunkte: objektives Ansprechen, Krankheitskontrolle und die Zeit bis zum Auftreten symptomatischer skelettbezogener Ereignisse

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lu-PSMA-Therapie: VISION-Studie

Sator C, de Bono J et al. (2021) N Engl J Med 385(12): 1091–1103

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

S3-Leitlinie

7.51 Evidenzbasierte Empfehlung geüfirt 2021

Empfehlungsgrad **0**

Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.

Level of Evidence: Literatur (97%)

3

Gesamtschätzung: 93%

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 13.05.2021)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

Systematische Metaanalyse

Yadav MP, Balfaz S, Sahoo RK et al. (2019) AJR Am J Roentgenol 213(2): 275–285

TABLE 3: Summary of Prostate-Specific Antigen (PSA) Response Across Studies

Study	Agent	No. of Patients Evaluated for PSA Decline	PSA Decline*	
			No. of Cycles	%
Almoudabdeh et al. 2016 (12)	PSMA-617	10	3/9 (75)	6/9 (60)
Almoudabdeh et al. 2016 (13)	PSMA-617	24	46	76/24 (79.2)
Baym et al. 2016 (14)	PSMA-617	16	129	45/16 (69)
Hack et al. 2016 (15)	PSMA-617	18	42	34/18 (77.8)
Kranzschel et al. 2016 (16)	PSMA-617	30	70	21/30 (70)
Kulkarni et al. 2016 (17)	PSMA-617, PSMA-617	80	300	56/80 (70.3)
Rahbar et al. 2016 (18)	PSMA-617	74	74	43/74 (63.5)
Rahbar et al. 2016 (19)	PSMA-617	22	30	13/22 (59)
Almoudabdeh et al. 2017 (20)	PSMA-617	52	199	43/52 (82.7)
Bridoux et al. 2017 (21)	PSMA-617	45	159	41/45 (91.1)
Fendler et al. 2017 (22)	PSMA-617	15	30	12/15 (80)
Ferdinandus et al. 2017 (23)	PSMA-617	40	40	22/40 (55)
Balhar et al. 2018 (24)	PSMA-617	104	301	70/104 (67)
Scaris et al. 2018 (25)	PSMA-617	10	24	NR
Yadav et al. 2018 (26)	PSMA-617	31	83	23/31 (71)
Holman et al. 2018 (27)	PSMA-617	30	184	21/30 (70)
Bathala et al. 2018 (27)	PSMA-617	40	12	21/40 (77.5)

Ergebnisse:
- Wirksame Behandlung im fortgeschrittenen Stadium
- Niedriges Toxizitätsprofil

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lu-PSMA-Therapie: VISION-Studie

Sator C, de Bono J et al. (2021) N Engl J Med 385(12): 1091–1103

A Imaging-Based Progression-free Survival

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lu-PSMA-Therapie: VISION-Studie

Sator C, de Bono J et al. (2021) N Engl J Med 385(12): 1091–1103

B Overall Survival

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lutetium-PSMA-Therapie

- Positives Therapieansprechen im Sinne eines PSA-Wert-Abfalls bei über 70 % der Patienten
- Niedriges Toxizitätsprofil (keine relevante Hämato- und Nierentoxizität)
- Sichere Behandlungsoption beim metastasierten Prostatakarzinom

Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kirgiz S (2016) Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. Oncotarget. doi: 10.18632/oncotarget.7345

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lutetium-PSMA-Therapie

Baum RP, Kulkarni HR et al. (2016) J Nucl Med 115:1694-43

→ Überleben nach Follow-up (nach 28 Monaten): 78,6 %
→ Progressionsfreies Überleben: 13,7 Monate

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lu-PSMA-Therapie: VISION-Studie

Sator C, de Bono J et al. (2021) N Engl J Med 385(12): 1091–1103

C Time to First Symptomatic Skeletal Event

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

177Lu-PSMA-Therapie: VISION-Studie

Sator C, de Bono J et al. (2021) N Engl J Med 385(12): 1091–1103

Ergebnisse:

- Signifikante Verlängerung des altersabhängigen progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Durchführung der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Therapie in Ergänzung zur Standardbehandlung
- Auch alle wichtigen sekundären Endpunkte sprachen deutlich für ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum

17 **Vor Lutetiumtherapie: Knochen- und LK-Metastasen**

Anamnese:

- 84-jähriger Patient mit Zustand nach radikaler Prostatektomie vor 12 Jahren und wegen PSA-Wert-Anstiegs antihormonelle Therapie
- MRT in Moskau wies 3 Skelettmastasen und 1 Lokalrezidiv nach
- Aktueller PSA-Wert: 17 ng/ml

PET/CT-Befund:

- Tumoröses Substrat präsakral, differenzialdiagnostisch Lymphknotenkonglomerat mit angrenzender Lymphknotenmetastase
- Ossäre Filiae im Os ischii, zusätzliche ossäre Filia im LWK 3
- Metabol aktiver Herd der 9. Rippe linksilateral

18 **Nach Lutetiumtherapie: Regredienz aller Metastasen**

⇒ Im Anschluss an die PET/CT-Untersuchung wurden 2 Zyklen einer ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie durchgeführt.

- PET/CT-Verlaufskontrolle 6 Monate nach der letzten PET/CT
- Aktueller PSA-Wert: 5,7 ng/ml

PET/CT-Befund:

- Komplette metabol/morphologische Regredienz der präsakralen Lymphknotenmetastasen
- Variables Ansprechen der vorbeschriebenen Skelettmastasen: Neben einer partiellen, teils auch kompletten Regredienz einiger Herde, keine neu aufgetretenen Skelettmastasen
- Kein Lokalrezidiv

23 **Präsakraler Lymphknoten vor und nach Therapie**

vorher

Koronaler und sagittaler Schnitt

nachher

Koronaler und sagittaler Schnitt

24 **Präsakraler Lymphknoten vor und nach Therapie**

nachher

Koronaler und sagittaler Schnitt

19 **Tumoröses Substrat präsakral, ossäre Filiae im Os ischii, metabol aktiver Herd der 9. Rippe linksilateral**

vorher

MIP-Darstellung

nachher

20 **Präsakrale LK-Metastase und ossäre Filia LWK 3**

vorher

Koronaler und sagittaler Schnitt

nachher

25 **Ossäre Filia im LWK 3 vor und nach Therapie**

vorher

Koronaler und sagittaler Schnitt

nachher

26 **Ossäre Filia im LWK 3 vor und nach Therapie**

nachher

Koronaler und sagittaler Schnitt

21 **Präsakrale LK-Metastase und ossäre Filia LWK 3**

nachher

Koronaler und sagittaler Schnitt

22 **Präsakraler Lymphknoten vor und nach Therapie**

vorher

Transaxialer Schnitt

nachher

27 **Metabol aktiver Herd der 9. Rippe linksilateral**

vorher

Transaxialer Schnitt

nachher

28 **Ossäre Filia im LWK 3 vor und nach Therapie**

vorher

Transaxialer Schnitt

nachher

05 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

NO-MO CRPC

- 20% risk reduction of death (median benefit: 14 months)
- 27% risk reduction of death (median benefit: 13.7 months)
- 31% risk reduction of death (median benefit not reached)

06 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

NO-MO CRPC

MCRCPC

11 ProPSMA-Studie

Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study

Published Online: 19/05/2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30100-0

12 ProPSMA-Studie

Primary outcome: PSMA PET/CT 27% greater accuracy than conventional imaging

07 PSMA – PET/CT als Primärstaging

In Anlehnung an EAU-Risikogruppen:

- Eignet sich nicht für ein Screening
- Niedrige Risikogruppe: keine Indikation
- High risk Gruppe: - PROSTAGE - proPSMA-Studie

08 Prostage-Studie (konventionelles Staging vs. [18F]PSMA-PET)

A Prospective Comparison of ¹⁸F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 4.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastatic Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE)

13 ProPSMA-Studie

Management: CTSE vs PSMA

Folgen des PSMA-PET-CT:

- 14% (20/148) erhielten palliative Therapie
- 7% (11/148) hatten eine Änderung des Bestrahlungsfeldes
- 7% (11/148) Änderung des OP-Feldes

Bedeutender Einfluss auf das Therapiemanagement!

14 Das biochemische Rezidiv

Definition des biochemischen Rezidiv:

- Nach rad. PE PSA > 0,2 ng/ml
- Nach prim. Radioth. PSA > 2,0 ng/ml

Im Frühstadium: Lokalisation unklar!

09 Prostage-Studie (konventionelles Staging vs. [18F]PSMA-PET)

10 Prostage-Studie (konventionelles Staging vs. [18F]PSMA-PET)

- Metastatic disease was detected in 20 (25%) patients. The imaging modality ¹⁸F-PSMA-1007 PET-CT had superior sensitivity and highest inter-reader agreement.
- The imaging method ¹⁸F-PSMA-1007 PET-CT detected metastatic disease in 11/20 patients in whom standard imaging was negative and influenced clinical decision making in 14/29 (18%) patients. In 12/29 cases, false positive bone disease was reported only by PSMA PET-CT.

15 Das biochemische Rezidiv

53 LL Prostatakarzinom; Stand 10/21

Leitlinie eau

16 PSMA – PET/CT beim biochem. Rezidiv

Bestimmung bei BCRT nach BRP (PSA bis 1 ng/ml)

PSA (ng/ml)	n	% of patients	Median time to next PSA rise (months)
0.1-0.2	10	19%	10.1 (95% CI: 6.8-13.4)
0.2-0.5	14	27%	10.1 (95% CI: 6.8-13.4)
0.5-1.0	14	27%	10.1 (95% CI: 6.8-13.4)



17 **Änderung d. Therapie nach PSMA-PET/CT**

Bei 55% d. Patienten kam es zu einer Therapieumstellung

Studien haben gezeigt, dass mit einem PSMA-PET bei 55 % der Patienten Knochenmetastasen entdeckt werden können, die eine negative Skelettszintigraphie haben [1]

[1] Hsu et al. Impact of PSMA-PET on the Management of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2019; 75: 108-118

18 **Einteilung Prostatakarzinom noch aktuell?**

Studien haben gezeigt, dass mit einem PSMA-PET bei 55 % der Patienten Knochenmetastasen entdeckt werden können, die eine negative Skelettszintigraphie haben [1]

[1] Eiber et al. Prostate-specific membrane antigen ligands for imaging and therapy. J Nucl Med 2017; 58: Suppl 2: 475-742

Welche Informationen kann die PET/CT mit welchen Tracern liefern?

19 **Wie geht es weiter?**

- PSMA PET-Index
- Neuroendokrin differenzierte Karzinom?
- PSA neg. PCA (<10% des primären PCA's)
- Kombination Immuntherapie/PET (Bensch F et al., Nature medicine 2018)
- Next Generation Imaging (18F-fluciclovine und 68Ga) RADAR-III [1]

20 **Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**

Univ.-Prof. Dr. Frederik L. Giesel
Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
17955 Berlin
www.klinik.uni-duesseldorf.de

01 **Urologische Tumoren / Prostata-Ca**

Welche Informationen kann die PET/CT mit welchen Tracer liefern?

Univ.-Prof. Dr. Frederik L. Giesel
Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
PET/CT-Symposium, 18.05.2022

02 **Disclosure**

- FG holds patent shares on PSMA-1007 and FAP-ligands as co-inventor
- Advisor: Telix Pharma, SOFIE Biosciences, ABX

03 **Overview**

- Introduction
- PSMA-PET
- FDG-PET
- FAPI-PET
- Summary + Outlook

04 **Introduction: molecular probe for PET + PET/CT**

Adaptiert von Wiestler et al., Clin. Canc. Res. 2007

PSMA-PET vs Histo-Pathology

Diagnostic Accuracy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence

Katharina Sporn¹, Tadeu Krauss², Stefan A. Kuehn³, Hans-Joachim Schmoll⁴, Christa Tamm⁵, Markus Beyer⁶, Wolfgang A. Weber⁷, Ingrid Bause⁸, Barbara Klotzer⁹, Michael Schuster¹⁰, Gerd Sauer¹¹, Michael Klotzer¹², Eva-Maria Lohr¹³, Sascha Ditsch¹⁴, Christian Ruckert¹⁵, Michael Klotzer¹⁶, Pia L. Chang¹⁷, Lisa Muehlenberg¹⁸, Carsten Helmig¹⁹, and Frank B. Meyer²⁰

¹Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ²Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ³Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁴Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁵Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁶Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁷Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁸Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁹Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁰Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹¹Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹²Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹³Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁴Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁵Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁶Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁷Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁸Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁹Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ²⁰Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany

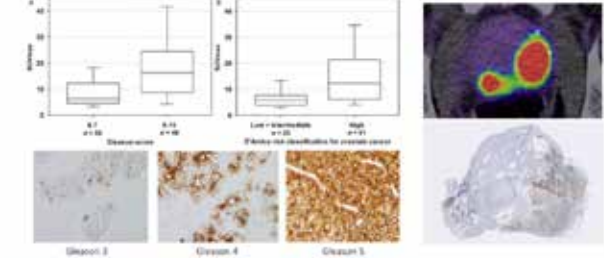
PSMA-PET vs Histo-Pathology

Diagnostic Accuracy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence

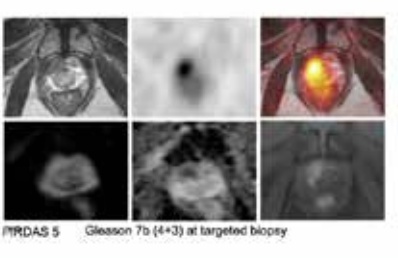
Katharina Sporn¹, Tadeu Krauss², Stefan A. Kuehn³, Hans-Joachim Schmoll⁴, Christa Tamm⁵, Markus Beyer⁶, Wolfgang A. Weber⁷, Ingrid Bause⁸, Barbara Klotzer⁹, Michael Schuster¹⁰, Gerd Sauer¹¹, Michael Klotzer¹², Eva-Maria Lohr¹³, Sascha Ditsch¹⁴, Christian Ruckert¹⁵, Michael Klotzer¹⁶, Pia L. Chang¹⁷, Lisa Muehlenberg¹⁸, Carsten Helmig¹⁹, and Frank B. Meyer²⁰

¹Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ²Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ³Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁴Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁵Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁶Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁷Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁸Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ⁹Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁰Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹¹Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹²Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹³Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁴Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁵Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁶Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁷Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁸Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ¹⁹Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany; ²⁰Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Mannheim, Germany

PSMA-PET: Primary staging



PSMA-PET: Primary staging



PSMA-PET vs Histo-Pathology

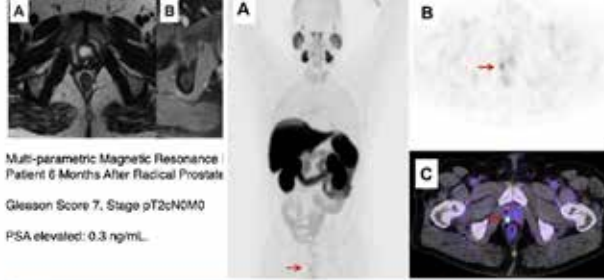
Diagnostic Accuracy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence

Table with 5 columns: Study, Patients, Sensitivity, Specificity, PPV, NPV. Rows include studies like Yip et al (2018), Hwang et al (2019), Klotzer et al (2020), etc.

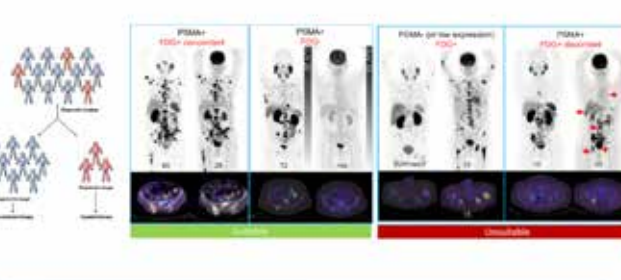
PSMA-PET: proPSMA

Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multi-centre study. Includes a flowchart showing the study design and results.

PSMA-PET: Local recurrence



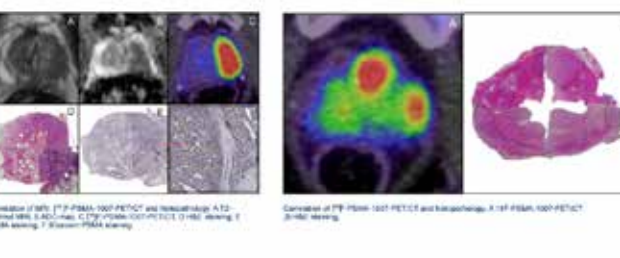
PSMA-PET: Phenotyping: PSMA-ligand Tx



Choline-PET vs PSMA-PET / Phase III study

Phase III study of [¹⁸F]-PSMA-1007 versus [¹⁸F]-fluorocholine PET to compare the detection rate of prostate cancer lesions in patients with biochemical recurrence after previous definitive treatment for localized prostate cancer (2837). Includes author information and a conclusion statement.

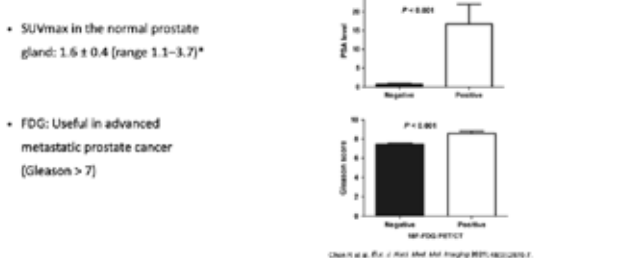
PSMA-PET: Primary staging



Overview

- Introduction
- PSMA-PET
- FDG-PET
- FAPI-PET
- Summary + Outlook

[¹⁸F]FDG-PET: advanced PCa / GSC>7



Overview

- Introduction
- PSMA-PET
- FDG-PET
- **FAPI-PET**
- Summary + Outlook

FAPI-PET: Cancer + Micro-Environment

- Tumor must have a certain size
- Only then cancer-associated fibroblast are produced
- ~ 3 mm cell cluster

Bladder Cancer

Prostate Cancer

Summary + Outlook

- PSMA-PET is superior to gold standard (Choline-PET); most data are still in retrospective design available; first prospective phase II + III PSMA-studies are finalized
- First multi-center study (Phase-III) comparing Choline-PET and PSMA-PET in recurrent prostate cancer confirmed superiority using PSMA-ligand (PSMA-1007)
- Drug approval: PSMA-ligand in BCR is expected in Q3/4 2022 for EU-Region
- FAP-ligands are pan-tumor tracers in oncology with promising high TBR which enables also theranostic applications; further investigations are warranted
- FAPI-PET invites further investigation in uro-oncology with also first promising data in bladder and prostate cancer

FAPI-PET: Cancer + Micro-Environment

- cancer cells are **not alone**
- cancer interact with other cell types
- together they form the tumor micro-environment
- during tumor formation, **CAFs (cancer-associated fibroblast)** accumulate close to tumor cells
- **CAFs generate a specific extracellular matrix**
- **CAFs with tumor cells promote cancer cell survival and proliferation**
- CAFs influence the invasion of cancer cells

FAPI-PET: FDG vs. FAPI

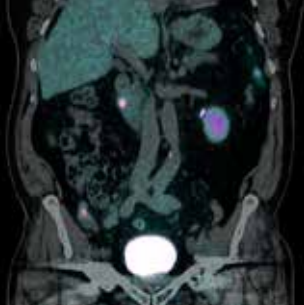
UKD Universitätsklinikum Düsseldorf | hhu

Thanks! Vielen Dank!

frederik.glessl@med.uni-duesseldorf.de

FAPI-PET: Pan Tumor-tracer

FAPI-PET: FAP-ligand after 10 min. p.i. on the tumor-target



GASTROINTESTINALE TUMOREN

TEIL 1: ALZHEIMER-DEMENZ

TEIL 2: UROLOGISCHE TUMOREN

TEIL 3: GASTROINTESTINALE TUMOREN

TEIL 4: ROUND TABLE: ASV – ZWISCHEN BÜROKRATIE UND CHANCE

PROF. DR. SC. NAT. FRANK RÖSCH

Emeritus, Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz



Aktuelle Entwicklungen für pan-Tumor-Theranostika

01

Aktuelle Entwicklungen für pan-Tumor-Theranostika

The magic bullet?

Frank Rösch
Institute of Nuclear Chemistry
Johannes Gutenberg University
Mainz
Germany

111 Symposium Berlin, May 12, 2022

02

Molecular targets in Theranostics | Identification of targeting vectors from (specific) tumor cell to tumor (non-specific) microenvironment

1. biology of tumor microenvironment !
2. Identify molecular target = FAP
CAF = Cancer Associated Fibroblasts
FAP = Fibroblast Activation Protein
3. Develop target vector (TV) = FAP inhibitor
4. Turn FAP into radiopharmaceuticals

Receptor and antigen status
ligands, mAb and fragments, antibodies
10¹⁰ or 10¹¹ labeled antibodies or
inhibitors for PET, SPECT, MRI...

Tumor microenvironment
CAFs
FAP

03

Molecular targets in Theranostics = FAP Fibroblast Activation Protein

Identification of targeting vectors = FAP inhibitors

Proline-selective peptidase
Important challenge: inhibitor selectivity!!
related to DPPIV family
[DPP4, DPP8, DPP9, DPP11 and PREP
are also proline selective proteases]

Elevated expression in tissue remodeling sites associated with solid tumours, arthritis, fibrosis, atherosclerosis, ...
absent in adult normal healthy tissue and in nonmalignant tumors

Enzymatic members of the DPPIV family:
FAP and DPP4 = type II integral proteins having intracellular and extracellular subunit, truncated forms
DPP8 and DPP9 = intracellular proteins
Hosono et al., *Protein Sci.* April 2016, 25:407-420

04

FAP-inhibitor Structure-Activity Relationship

Affinity for FAP
vs Selectivity
[using either DPPIV members and PREP]

$K_{i,app}$ (FAP)	= 3.2 nM
$K_{i,app}$ (PREP)	= 2.8 μ M
$K_{i,app}$ (DPP4)	\geq 100 μ M
$K_{i,app}$ (DPP8/9)	\geq 12.5 μ M
$K_{i,app}$ (DPP2)	$>$ 100 μ M

1004-849-08

24-FAP-AA-FAP

Medicinal Chemistry
Extended Structure-Activity Relationship and Pharmacokinetics Investigation of 18-Fluorinated Proline-Derived Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP)

05 Molecular targets in Theranostics = FAP Fibroblast Activation Protein
Identification of targeting vectors = FAP inhibitors

[⁶⁷Ga]-DOTA-FAPi - clinics

JNM The Journal of NUCLEAR MEDICINE

primary lesions (black arrow) and metastases involving lymph nodes, liver, and bone

rapid accumulation of tracer seen in the 30-min image with retention until 3 h images

steady clearance of blood pool activity with visualization of kidneys, ureter, and urinary bladder

accumulation also seen in pancreas (red arrow), salivary glands

06 Molecular targets in Theranostics = FAP Fibroblast Activation Protein
Identification of targeting vectors = FAP inhibitors

[⁶⁷Ga]-DOTA-SA-FAPi - clinics

primary lesions (black arrow) and metastases involving lymph nodes, liver, and bone

rapid accumulation of tracer seen in the 30-min image with retention until 3 h images

steady clearance of blood pool activity with visualization of kidneys, ureter, and urinary bladder

accumulation also seen in pancreas (red arrow), salivary glands

11 **[¹⁷⁷Lu]-Lu-Monomer vs. [¹⁷⁷Lu]-Lu-Dimer**
long retention time of the monomer in the tumor microenvironment

30-year-old woman with follicular variant of papillary carcinoma post radioiodine therapy (cumulative dose of 22.2 GBq)

a. [¹¹⁹Y]-FDG PET/CT showing soft tissue density mass in left shoulder (arrow) and multiple osseous lesions.

b. Whole body scintigraphy after additional 1.4 GBq of radioiodine therapy. Multiple foci of tracer accumulation suggestive of disease progression on Semafole (300 mg QD).

c. [⁶⁷Ga]-DOTA-SA-FAPi PET/CT images (after 6 months of Semafole therapy as part of ongoing clinical study when the patient had clinically progressive disease with thyroglobulin 1,00,000 ng/mL). Normal distribution in the soft tissues, salivary glands, liver, pancreas, gall bladder, colon, kidneys. Intense accumulation of radiotracer in the soft tissue mass (arrow) and multiple osseous sites (right femur arrow head).

d. Serial [¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), whole body scintigraphic images for dosimetry, after i.v. injection of 40 mCi of radiotracer, retention in metastatic sites till 168 hours.

12 **[¹⁷⁷Lu]-Lu-Monomer vs. [¹⁷⁷Lu]-Lu-Dimer**
long retention time of the monomer in the tumor microenvironment

Serial [¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), whole body scintigraphic images for dosimetry, after i.v. injection of 40 mCi of radiotracer, retention in metastatic sites till 168 hours.

1 h 6 h 24 h 48 h 96 h 168 h

07 **Monomeric diagnostic FAPI Radiopharmaceuticals**
one targeting vector for many individual cancers
FAP inhibitor targeting tumor micro-environment

PRINCIPAL LIVER PROSTATE THYROID
HEMOCYLLULAR COLONRECTAL OVARIAN CHOLANGIO

08 **Monomeric diagnostic FAPI Radiopharmaceuticals**
one targeting vector for many individual cancers
FAP inhibitor targeting tumor micro-environment

PRINCIPAL LIVER PROSTATE THYROID
HEMOCYLLULAR COLONRECTAL OVARIAN CHOLANGIO

13 **[¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), THERAPIES**
Radiiodine Refractory differentiated Thyroid Cancer Patients

62-year-old male | Medullary thyroid cancer | Progressed on sorafenib, vandetanib.

⁶⁷Ga-DOTATOC PET/CT ¹¹⁹Y-FDG PET/CT ⁶⁷Ga-DOTA-SA-FAPi PET/CT [¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), 48 h POST-THERAPY SCAN

14 **[¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), THERAPIES**
Radiiodine Refractory differentiated Thyroid Cancer Patients

62-year-old female papillary carcinoma of thyroid

received ~22.2 GBq of I-131 treatment followed by sorafenib treatment

multiple neck lymph nodes and extensive lung metastases

intense FDG uptake (A, MIP of FDG) and FAPi expression (B, MIP of FAPi)

complete concordance between the PET/CT scans

significant uptake and tumor retention in all the lesions on the serial post-therapy [¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), whole body scintigraphy scans in anterior and posterior views at 24 h, 48 h and 96 h post-treatment.

transverse fused 24 h SPECT/CT image (J, H) and their corresponding CT sections (K, L) also show a better clarity of lung metastases and right neck lymph nodes

24 h, p.i. [¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), SPECT/CT

09 **Monomeric diagnostic FAPI Radiopharmaceuticals**
one targeting vector for many individual cancers
FAP inhibitor targeting tumor micro-environment

PRINCIPAL LIVER PROSTATE THYROID
HEMOCYLLULAR COLONRECTAL OVARIAN CHOLANGIO

WHAT ABOUT FAPI-THERAPEUTICS?

10 **From ⁶⁷Ga-monomeric FAP inhibitors for PET/CT to dimeric ¹⁷⁷Lu analogs for therapy**

effective half-life = radiation dose

$t_{1/2}^{eff} = \frac{t_{1/2}^{(phys)} \times t_{1/2}^{(bio)}}{t_{1/2}^{(phys)} + t_{1/2}^{(bio)}}$

	t _{1/2} (bio)	t _{1/2} (phys)	t _{1/2} (eff)
FAPi-04	Cl, 2 h	64 h	2 h
FAPi-40	Cl, 8 h	64 h	12.8 h

15 **[¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), THERAPIES**
Radiiodine Refractory differentiated Thyroid Cancer Patients

60-year-old man, history of anterior neck mass for last 20 years, rapid increase in size of mass over last one month (a), accompanied with dysphagia and dysphagia.

After exhausting conventional therapies, review of radiolabeled [⁶⁷Ga]-DOTA-SA-FAPi (SA-FAPi) showed maximum intensity projection (MIP) images (b, arrow) of [⁶⁷Ga]-DOTA-SA-FAPi PET/CT, intense radiotracer accumulation in the corresponding neck mass. 1.85 GBq [¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), 1.85 GBq.

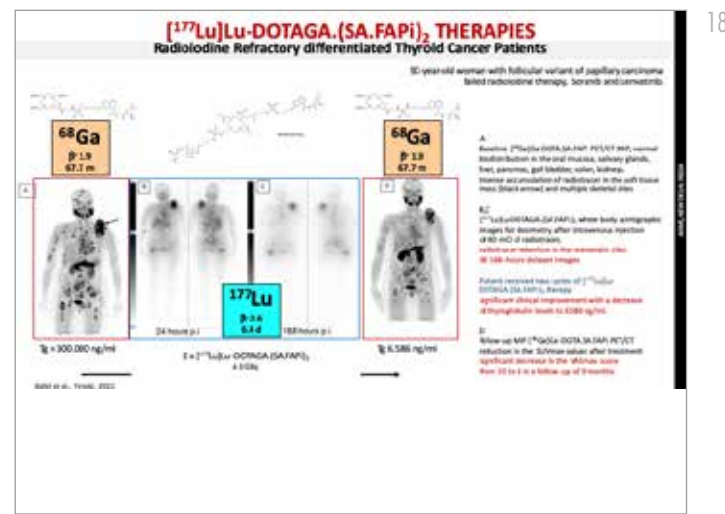
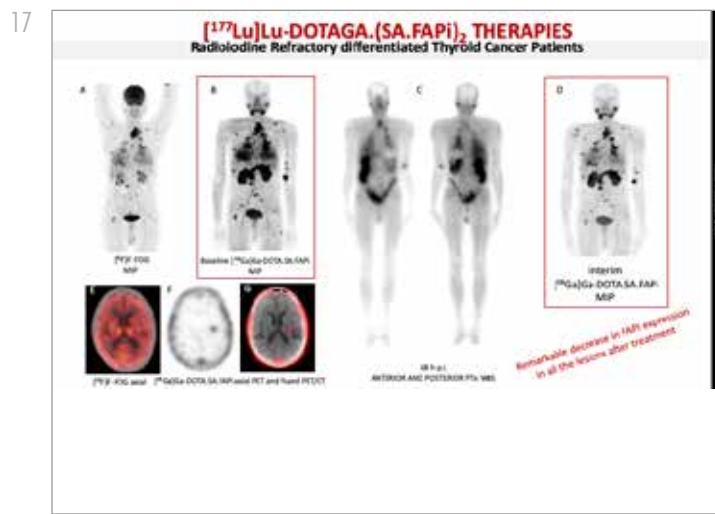
24 h, 48 h, 96 h

16 **[¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), THERAPIES**
Radiiodine Refractory differentiated Thyroid Cancer Patients

60-year-old man, history of anterior neck mass for last 20 years, rapid increase in size of mass over last one month (a), accompanied with dysphagia and dysphagia.

After exhausting conventional therapies, review of radiolabeled [⁶⁷Ga]-DOTA-SA-FAPi (SA-FAPi) showed maximum intensity projection (MIP) images (b, arrow) of [⁶⁷Ga]-DOTA-SA-FAPi PET/CT, intense radiotracer accumulation in the corresponding neck mass. 1.85 GBq [¹⁷⁷Lu]-DOTAGA (SA-FAPi), 1.85 GBq.

24 h, 48 h, 96 h



Welche Informationen benötigt der Viszeralchirurg?



Absorbed Dose / Effective Dose Estimate

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂

Organ	Mean ads. dose mSv/MBq	Mean ads. dose ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617/MBq
liver	0.21	0.12 +/- 0.02
gall bladder wall	0.71	
colon left/right	1.97/0.76	
spleen	0.006	0.09 +/- 0.03
pancreas	0.72	
kidneys	0.3	0.58 +/- 0.15
glands salivary	0.11	1.18 +/- 0.16
thyroid	0.0004	
red marrow	0.026	0.03 +/- 0.04
tumour median	11.0 (4-30)	3.9 +/- 1.2

Absorbed dose limits and ratios

Organ	Max. abs. dose	Mean ads. dose ratio ¹⁷⁷ Lu-FAP-DIMES 617/MBq	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617/MBq
liver		93	34
gall bladder			
colon	38 Gy		
spleen		118	43
pancreas			
kidneys	23 Gy	19	7
glands		9	3
thyroid			
red marrow	2 Gy	330	120

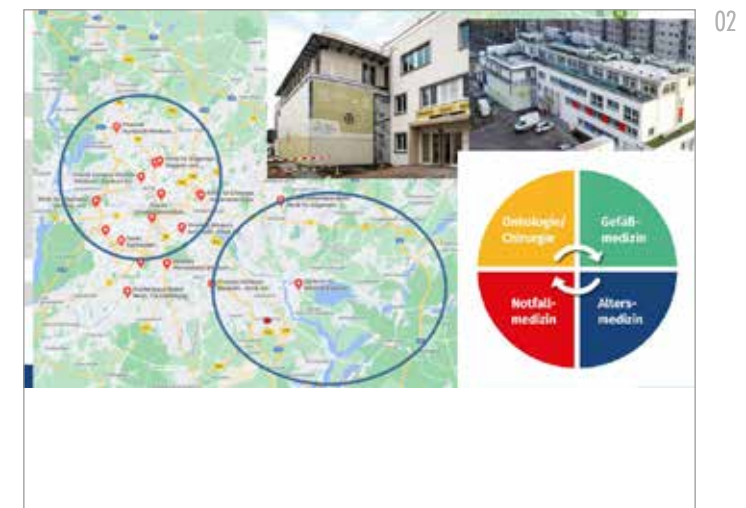
01

Gastrointestinale Tumore

Welche Informationen benötigt der Viszeralchirurg?

DRK Kliniken Berlin Köpenick

Matthias Pross



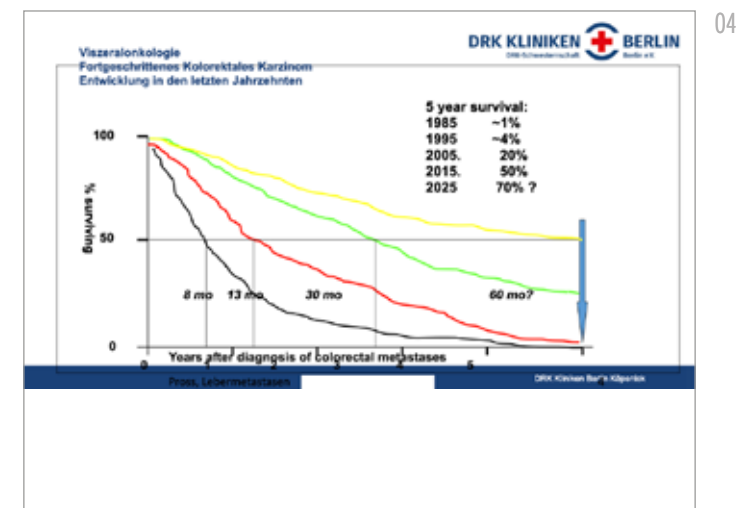
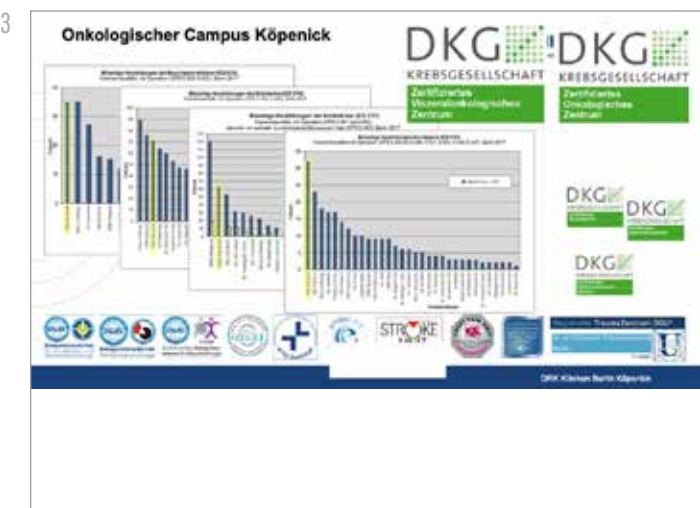
21

CONCLUSION: Theranostic Pair

[⁶⁸Ga]Ga-DOTA.SA.FAPI | [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂

pan-tumor FAPI radiotherapeutics: one targeting vector for many cancers?

Paul Ehrlich
 Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908
 Side Chain Theory: Antitoxins and formation of antibodies
 Corpora non agunt nisi fiata
 „Zauberkegel“ | Magic Bullets



05 **Interdisziplinäre multimodale Therapie des metastasierenden Kolorektalen Karzinoms**

DRK KLINIKEN BERLIN

Leitliniengerechte, moderne Therapie (Netzwerke) in allen Stadien möglich

- alle Optionen einbeziehen
- schnelle Erreichbarkeit
- interdisziplinäre Therapie
- Organisation der Therapie
- Kompetenz in der Region

Komplette modernste Diagnostik

Psycho-onkolog' Onkologie Strahlentherapie
 Chirurgie
 Radiologie **Chirurgische Onkologie**
 Pathologie
 Gastroenterologie stationär ambulant Anästhesie

DRK Kliniken Berlin Köpenick

06 **Beispiel Lebermetastasen**

DRK KLINIKEN BERLIN

DRK Kliniken Berlin Köpenick

11 **Beispiel Ösophaguskarzinom/AEG I und II**

DRK KLINIKEN BERLIN

Leitlinienorientierte Therapie Ösophaguskarzinome / AEG / Magenkarzinome

Präoperatives Tumorstaging Interdisziplinäres Tumorboard

cT1m Nx M0 Frühkarzinome
 Lokale Resektion: - ER - Morandino ?

cT1em/1c Nx M0
 Ösophagus / AEG I: - Ösophagektomie AEG II: - transhiatal erw. Gastrektomie - geg. Ösophagektomie AEG III / Magen: - (transhiatal erw.) Gastrektomie - subtotale Magenresektion

cT3/T4 Nx M0
 Ösophagus / AEG: Neoadjuvante RCTx / geg. CTx
 AEG/III / Magen: diag. Laparoskopie Neoadjuvante CTx / geg. RCTx

alle M+
 CTx geg. Op?
 PET

12 **Ösophaguskarzinom Staging, individuelle Fragen**

DRK KLINIKEN BERLIN

Infiltration Aorta

DRK Kliniken Berlin Köpenick

07 **Chirurgie der Lebermetastasen: Standardtherapie**

DRK KLINIKEN BERLIN

- R0 Resektion
- Leberresektion
- Lage und Anzahl der Metastasen
- Funktionsreserve der Leber
- AZ der Patienten
- Dauer der Gefäßoccl.
- Anästhesie
- Veneninfiltration
- **keine extrahepatischen Metastasen (individualisierte Therapie)**

DRK Kliniken Berlin Köpenick

08 **Darmzentrum Treptow-Köpenick**

DRK KLINIKEN BERLIN

Überleben
 Palliation
 Heilung, R0-Situation
 Zeit

DRK Kliniken Berlin Köpenick

13 **Ösophaguskarzinom**

DRK KLINIKEN BERLIN

Erfahrung Uniklinik Mainz, interdisziplinär

Patientin unizentrisch mit PET Planung GEGEN ohne PET Planung

Patienten in deren Therapieplanung das PET CT einbezogen wurde haben ein Überlebensvorteil

DRK Kliniken Berlin Köpenick

14 **Ösophaguskarzinom/AEG I und II**

DRK KLINIKEN BERLIN

- Sollten und müssen in Zentren behandelt werden
- Interdisziplinäres Team Diagnostik und Therapie
- Sichere Stadieneinteilung notwendig
- PET - CT in der primären Ausbreitungsdiagnostik
- PET - CT in lokaler Infiltrationsbeurteilung
- PET - CT Beurteilung Ansprechen neoadjuvanter Therapie
- PET - CT Beurteilung Verlauf Metastasierung
- PET - CT hat einen hohen Stellenwert in der primären Diagnostik und im Therapieverlauf

DRK Kliniken Berlin Köpenick

09 **Gastrointestinale Tumore**

DRK KLINIKEN BERLIN

Welche Informationen benötigt der Viszeralchirurg ?

Klare Diagnostik

- Lokalisation
- Ausdehnung
- Infiltration
- Funktionsreserve
- Tumorabsiedlungen (CT, MRT, PET-CT)

DRK Kliniken Berlin Köpenick

10 **Oesophagustumore - Diagnostik**

DRK KLINIKEN BERLIN

- Endoskopie
 Lokalisation
- Biopsie, Histologie
- Endosonographie
 Lokalisation
 Ausdehnung
- CT Thorax, Abdomen
- PET

T Situation M Situation → Therapie ??

DRK Kliniken Berlin Köpenick

15 **Onkologischer Campus Köpenick**

DRK KLINIKEN BERLIN

Gastrointestinale Tumore

Welche Informationen benötigt der Viszeralchirurg ?

Klare Diagnostik

- Lokalisation
- Ausdehnung
- Infiltration
- Funktionsreserve
- Tumorabsiedlungen (CT, MRT, PET-CT)

Primär
 Sekundär
 Tertiär

Im interdisziplinären Austausch

DRK Kliniken Berlin Köpenick



DR. MED. RENÉ PSCHOWSKI

Leitender Oberarzt der Klinik für Innere Medizin –
Schwerpunkt Gastroenterologie, Sankt Gertrauden Krankenhaus, Berlin

Welche Informationen benötigt der Gastroenterologe?

01



WELCHE INFORMATIONEN BENÖTIGT DER GASTROENTEROLOGE?
19. Berliner PET/CT-Symposium

René Pschowski

02

Es gibt immer mehr internistische PET/CT-Indikationen ...

GI-Onkologie	Infektdiagnostik	Autoimmunerkrankungen
Neuroendokrine Tumore Kolorektale Karzinome Ösophaguskarzinome Cholangioläre Karzinome Pankreaskarzinome CUP	Unklares Fieber Endokarditis Endovaskuläre Infektionen Pulmonale Abszesse Spondylodiszitiden	Vaskulitiden Sarkoidose Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Sankt Gertrauden-Krankenhaus 2

03

Diese Informationen benötigt der (onkologisch) tätige Gastroenterologe/Onkologe?

Technische Angaben	➔	Behandlung und Therapieoptionen OP/lokal/PRRT/Bestrahlung/ systemisch
Tracer		
Benignes oder malignes Geschehen		
Primarius		
1 Staging (TMN)		
2 Therapiekontrolle Stable/Progress/Remission		
3 Rezidiv		

Sankt Gertrauden-Krankenhaus 3

04

CT Abdomen




PET zum Staging 1

Sankt Gertrauden-Krankenhaus 4

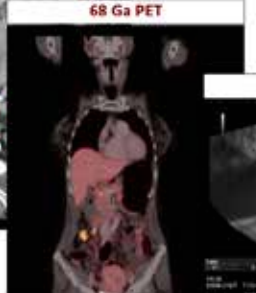
05

CT Abdomen

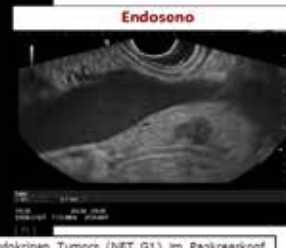


PET zum Staging 1

68 Ga PET



Endosono




Metastase des oben beschriebenen neuroendokrinen Tumors (NET G1) im Pankreaskopf, größter Durchmesser 10 mm, alleits vollständig entfernt, tumorfreie orale Abtragungsebene des Duodenums mit granulöser Infiltration von Muscularis mucosae und Subserosa, tumorfreie präwärtige Abtragungsebene des Duodenums, tumorfreie Abtragungsebene des Ductus choledochus mit Fibrose, regelrechte Papille, 6 tumorfreie peripankreatische Lymphknoten (PPPD).

Sankt Gertrauden-Krankenhaus 4

06

PET zur Therapiekontrolle 2

Endosono



Histologie nach Endosono

Kraniolektale und Befunde mit positiver Bewertung: Adenokarzinom der Duodena (oralen Übergangsebene), diffus verteilt auf dem Boden einer intramuralen Neovase arterieller (A-Flex).

68 GA PET



Histologie nach PPPD


Die Befundkombination entspricht einem gut differenzierten neuroendokrinen Tumor G1 im Pankreas mit beginnender Infiltration des Pankreas bis 0,5 cm tief, und Infiltration des Duodenals mit Infiltration der Duodenalmucosa, 68 Ga PET/CT-Korrelation: Metastasen in 1 von insgesamt 22 Lymphknoten, 10 auf Flexio bei positiv, tumorfreie Flexio bei negativ, tumorfreie Abtragungsebene des Duodens (PPPD) und (G).

Sankt Gertrauden-Krankenhaus 5


07

Aber: Rücksprache erspart Zusatzaufwand

CT Abdomen



Low dose CT Abdomen



Sankt Gertrauden-Krankenhaus 6

08


PET CT bei Rezidiv 3

CT Abdomen

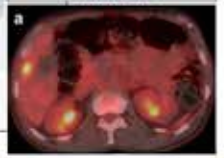
Deutung:

- in Z.n. PPPD kein Hinweis auf ein Rezidiv. Keine neu aufgetretenen hepatischen, pulmonalen oder osseären Metastasen.
- In Höhe des Abgangs der A. mesenterica inferior weiterhin abgrenzbar im Verlauf uncharakteristische Verdichtung rechts retrosternal der Aorta DD natürl. Veränderung, Digitalis wirkte.

Tumormarker CA 19-9



FDG PET CT



Sankt Gertrauden-Krankenhaus 7

09

Welche Informationen benötigt der (onkologisch) tätige Gastroenterologe/Onkologe?

Technische Angaben	➔	Behandlung und Therapieoptionen OP/lokal/PRRT/Bestrahlung/ systemisch
Tracer		
Benignes oder malignes Geschehen		
Primarius		
Staging (TMN)		
Peritonealkarzinose?		
Therapiekontrolle Stable/Progress/Remission		
Rezidiv		

Sankt Gertrauden-Krankenhaus 8

10



„Wichtig ist, dass man nicht aufhört zu fragen.“
Albert Einstein

Sankt Gertrauden-Krankenhaus 9



ROUND TABLE: ASV – ZWISCHEN BÜROKRATIE UND CHANCE

TEIL 1: ALZHEIMER-DEMENZ

TEIL 2: UROLOGISCHE TUMOREN

TEIL 3: GASTROINTESTINALE TUMOREN

TEIL 4: ROUND TABLE: ASV – ZWISCHEN BÜROKRATIE UND CHANCE

PROF. DR. MED. WOLFGANG MOHNIKE
Ärztlicher Direktor des DTZ Berlin und Initiator der
PET-Symposiumsreihe



Quo vadis PET/CT? Impulsvortrag

01

Quo vadis PET/CT?
Impulsvortrag

Wolfgang Mohnike
Berlin, 18.05.2022

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

02

Die Mühen der Ebenen

Geht es noch um die großen Hürden und "nur" noch um das „tägliche Brot“?

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

03

Innovationsmotor Tracer?

§ 13 Abs. 2b AMG (erlaubnisfreie Herstellung des Nuklearmediziner für einen bestimmten Patienten)

vs.

nur zugelassene Produkte (z. B. ¹⁸F-FDG)

vs.

ambulante Radiopharmazie (Modell USA)

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

04

Diagnostik abhängig von Therapiemöglichkeit?

Wird die PET-Diagnostik nur zugelassen für die GKV, wenn sich aus dem Ergebnis **therapeutische** Konsequenzen ableiten lassen?

Lineare Abhängigkeit und lineare Unabhängigkeit

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum



05 **Wie entwickelt sich PET ohne Reimbursement?**

Entwicklung einer Methode im Kontext der Erstattung:

- Wo sie nicht bezahlt wird, wird sie nicht angewandt.
- Wo sie nicht angewandt wird, werden keine Erfahrungen gesammelt.

⇒ US-Variante: Coverage with Evidence Development
⇒ Deutschland: prospektive, randomisierte Studien

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

06 **Welche Indikationen sind im EBM?**

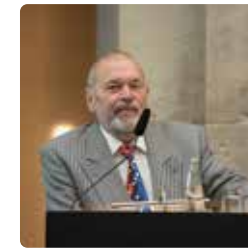
Lungenkarzinom
Lymphom
Kopf-Hals-Tumor

⇒ Häufigste Tumorerkrankung der Frau: Brustkrebs?
⇒ Häufigste Tumorerkrankung des Mannes: Prostatakrebs?
⇒ Gastrointestinale Tumoren?

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

Round-Table-Gespräch mit Publikum: ASV – zwischen Bürokratie und Chance

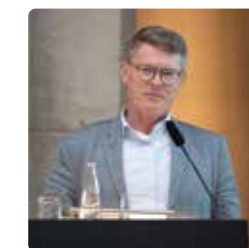
GESPRÄCHSPARTNER



Wolfgang Mohnike



Konrad Mohnike



Matthias Pross



René Pschowski



Sabine Thürk, Moderatorin

07 **ASV als Vehikel zur Überbrückung?**

Schließt die ASV tatsächlich ein oder eher aus?

TEIL 4: ROUND TABLE: ASV - ZWISCHEN BÜROKRATIE UND CHANCE

Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

FAZIT DER DISKUSSION:

Bei der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) handelt es sich um ein Versorgungsangebot für Patienten mit z. B. Erkrankungen mit schwerem Krankheitsverlauf, für das eine enge intersektorale und interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich ist. Die ASV ist mit einem verhält-

nismäßig hohen bürokratischen Aufwand verbunden, das nur schwer von einer niedergelassenen Einrichtung bewältigt werden kann. Im Rahmen der ASV kann die PET/CT für einige noch nicht im EBM verankerte Fragestellungen zulasten der GKV durchgeführt werden.





IMPRESSUM

Diese Broschüre ist eine Zusammenfassung des
19. Berliner PET/CT-Symposiums vom 18. Mai 2022 in Berlin.

HERAUSGEBER:

PET e. V.
Verein zur Förderung und Verbreitung der
Positronen-Emissions-Tomographie e. V.

Vorsitzender: PD Dr. Konrad Mohnike

c/o DTZ Berlin
Kadiner Str. 23
10243 Berlin

info@petev.de
www.petev.de

VERANSTALTUNGSSORGANISATION:

Management, Redaktion,
Fotografie, Layout und Satz:

alesco.concepts
Atelierhaus Meinblau
Christinenstraße 18–19
10119 Berlin

www.alesco-concepts.de



Für die freundliche
Unterstützung
danken wir:

ABX

CURIUMTM
LIFE FORWARD

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG



GE imagination at work

POSITRIGO
IMAGING EVERYONE

Life Molecular Imaging
HEALTH CARE

Life Radiopharma

PHILIPS

SIEMENS
Healthineers

Wir freuen uns, Sie zu unserem 20. Berliner PET/CT-Symposium einladen zu können. Am 24. Mai 2023 erwarten Sie wieder interessante Beiträge und angeregte Diskussionen in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften am Gendarmenmarkt.