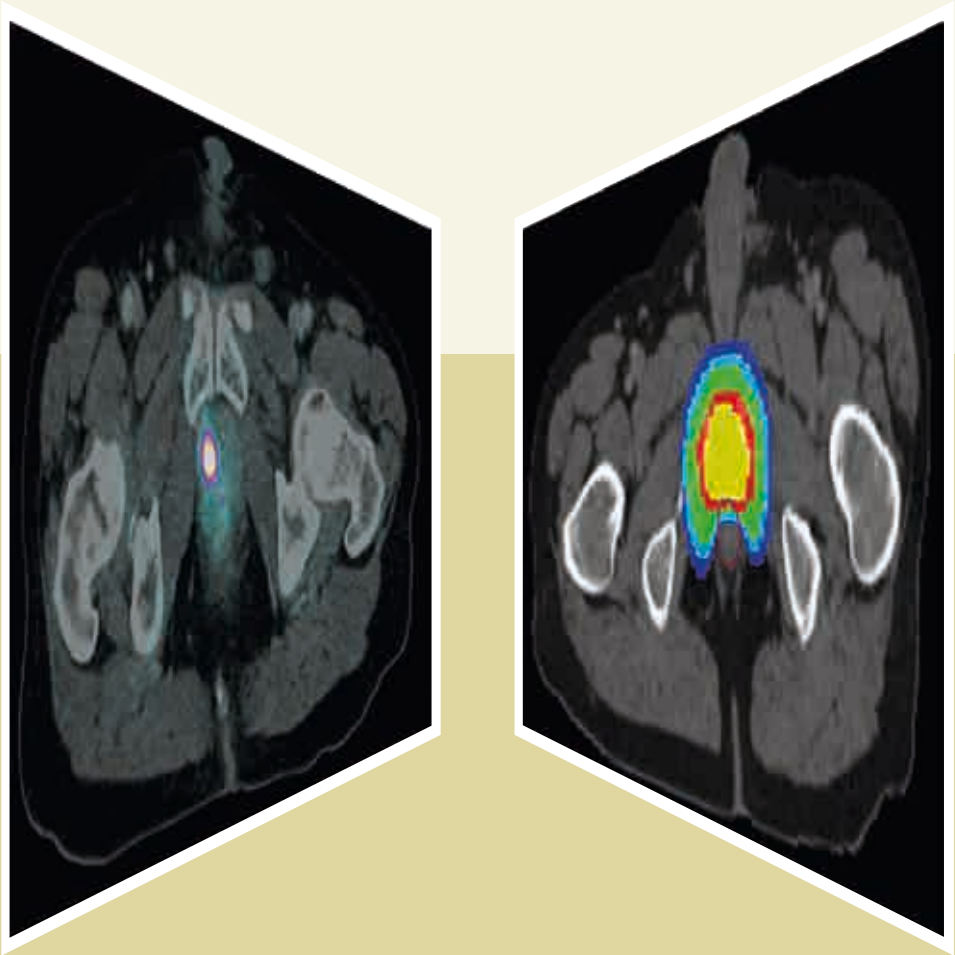
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
am Frankfurter Tor

DTZ

PET e.V.

Dokumentation des 12. Berliner PET/CT-Symposiums
am 14. Mai 2014 mit dem Thema:

Patientenorientierte Tracer in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms – quo vadis?



„Es ist ein großes Glück,
wenn wir die Fehler,
aus denen wir lernen können,
möglichst früh machen."

Winston Churchill

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

zum 12. Mal in Folge fand dieses Jahr das 2004 ins Leben gerufene PET/CT-Symposium statt. Erneut zeigte das Fachpublikum großes Interesse und nutzte das Forum, um sich über die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Nuklearmedizin und deren Implikationen für ihr jeweiliges Fachgebiet zu informieren. Für den Themenkomplex Prostatakarzinom konnten eine Vielzahl angesehener Referenten gewonnen werden. Diese präsentierten ihre Erkenntnisse rund um die Thematik der patientenorientierten Tracer in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms.

Die Veranstaltung behandelte dieses Jahr erstmals die Diagnostik und Therapie gleichermaßen intensiv. Damit wurde dem aktuellen Fortschritt auf dem Gebiet der Spürsubstanzen Rechnung getragen und die zunehmende Verzahnung beider Bereiche aufgegriffen. Die beeindruckende Resonanz mit über 180 Teilnehmern untermauert die Relevanz für Ärzte und Betroffene sowie die Aktualität der Themenwahl.

Unser herzlicher Dank gilt ausdrücklich allen Referenten, deren Beiträge unser Symposium erneut zu einem interessanten Wissens- und Erfahrungsaustausch auf höchstem Niveau gemacht haben.

Vielen Dank auch der großen Zahl an Besuchern, die uns durch ihre Teilnahme zeigen, dass diese Veranstaltungsreihe auch nach einer Dekade nichts an Aktualität eingebüßt hat.

Eine digitalisierte Version dieser Broschüre können Sie auf den Internetseiten des PET e. V. (www.petev.de) und des DTZ Berlin (www.berlin-dtz.de/symposiumsbroschueren.php) kostenfrei einsehen oder als PDF herunterladen.

Wir freuen uns, Sie schon jetzt zu unserem 13. Berliner PET/CT-Symposium im kommenden Jahr einzuladen zu können. Am 6. Mai 2015 erwarten Sie wieder in der Französischen Friedrichstadtkirche am Gendarmenmarkt interessante Beiträge und angeregte Diskussionen.

Wolfgang Mohnike

Prof. Dr. med. W. Mohnike

Prof. Dr. med. U. Haberkorn

Prof. Dr. med. P. Althaus

Prof. Dr. med. M. Fischer

Dr. med. T. O. Henkel

Dr. med. F. Kahmann

Dr. med. M. Lampe

Dr. med. H. Stobbe

Dr. med. J. Pinkert

Dr. med. M. Joppke

Dr. med. F. Müller

Dipl.-Pol. J. Liminski

Inhalt

1. **Frank Müller:** Einführung in das Thema — **Seite 7**

Teil 1: DIAGNOSTIK

2. **Thomas Oliver Henkel:** Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms: Update 2014 — **Seite 11**
3. **Wolfgang Mohnike:** Konzept und Synthese von ^{68}Ga-PSMA und ^{18}F-Cholin für die PET/CT-Diagnostik — **Seite 16**
4. **Hanno Stobbe:** PET/MR in der Prostatakrebsdiagnostik — **Seite 27**
5. **Manfred Fischer:** Virtuelle Tumorkonferenz – Modellversuch für eine ambulante Versorgung von Tumorpatienten — **Seite 35**

Teil 2: THERAPIE

6. **Peter Althaus:** Chirurgische Behandlung eines Prostatakarzinoms — **Seite 38**
7. **Matthias Lampe:** Strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms — **Seite 45**
8. **Frank Kahmann:** Fokale Brachytherapie – Vision und Realität — **Seite 48**
9. **Marian Joppke:** ^{223}Ra-Dichlorid – Praktische Aspekte in der Patientenversorgung — **Seite 54**
10. **Jörg Pinkert:** ^{223}Ra-Dichlorid – eine neue Behandlungsoption für das kastrationsresistente Prostatakarzinom — **Seite 57**
11. **Uwe Haberkorn:** Endoradiotherapie mit PSMA-Liganden — **Seite 64**
12. Eindrücke des Veranstaltung — **Seite 66**
13. Impressum — **Seite 67**
14. Ausblick — **Rückseite**

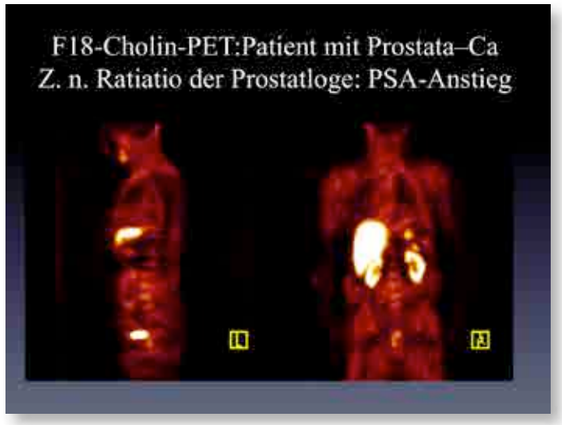
12. BERLINER PET/CT-SYMPOSIUM

EINLEITUNG

1. Einführung in das Thema

Dr. med. Frank Müller
Vorsitzender des PET e.V. und Arzt für radiologische Diagnostik und Nuklearmedizin in der Praxis Radiologie und Nuklearmedizin, Ludwigshafen

01



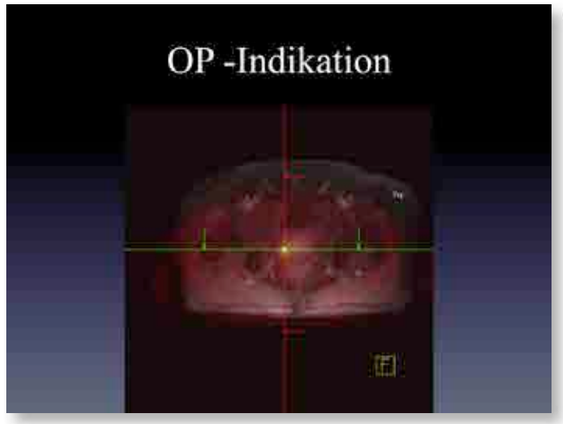
02

03

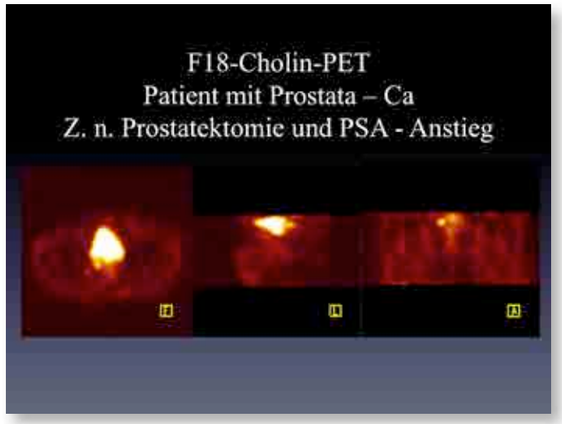
04

05

06

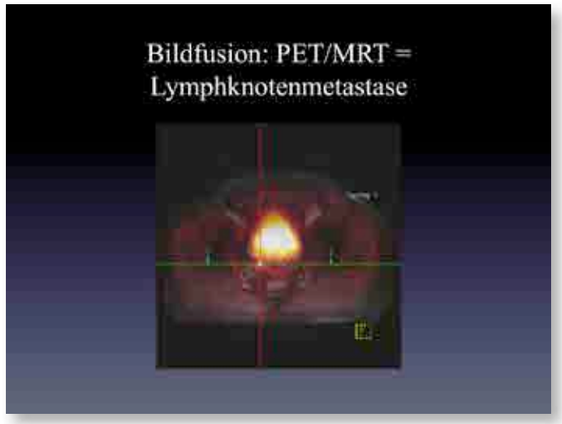


07

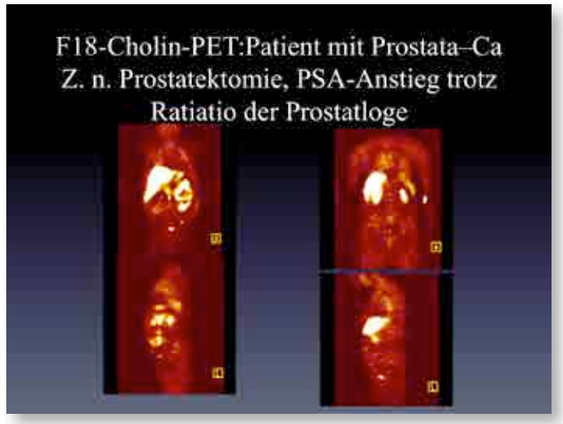


08

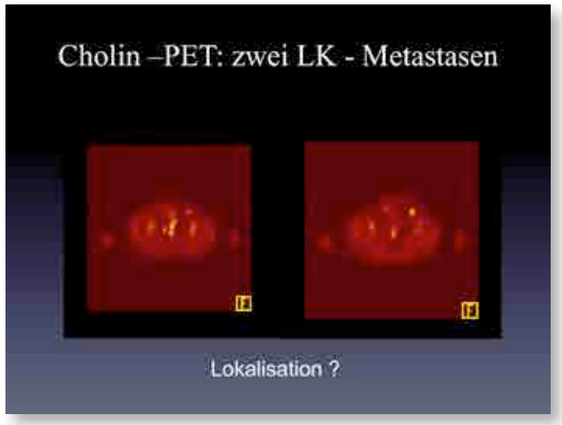
09



10

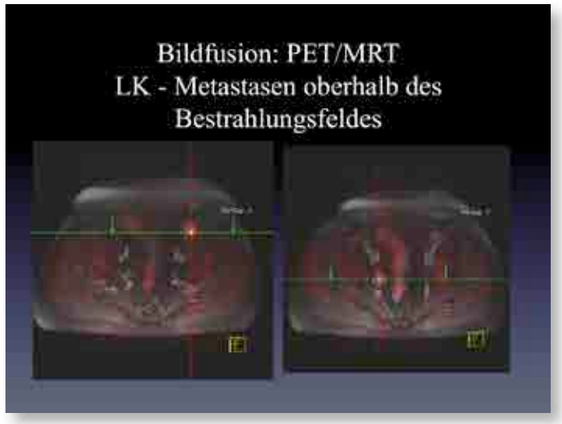


11



12

13



14

DIAGNOSTIK

Referenten: T. O. Henkel, W. Mohnike, H. Stobbe, M. Fischer

TEIL 1

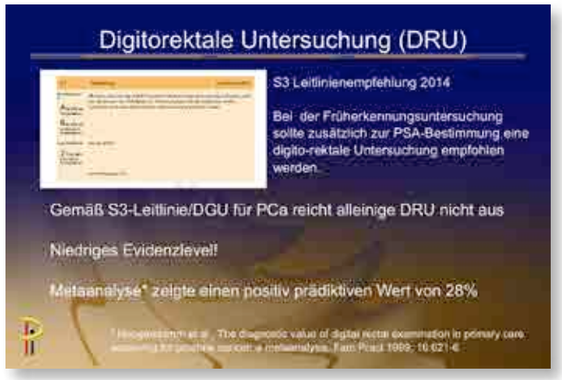
2. Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms: Update 2014

Dr. med. Thomas Oliver Henkel
Facharzt für Urologie und Spezialist für interstitielle Brachytherapie in der Urologischen Praxis im Klinikum Neukölln, Berlin

01

02

03



04

05

Risikoadaptiertes PSA Screening

Risikostratifizierung anhand von „Baseline PSA"

Bei Männern in der Altersgruppe 40-50, die sich für eine PSA-Früherkennungsuntersuchung entschieden haben, sollte das Intervall in Abhängigkeit vom initialen PSA-Wert festgelegt werden. Bei Werten von <1 ng/ml sollte ein Intervall von 4 Jahren empfohlen werden.

S3 Leitlinien Update 2011

06

Risikoadaptiertes PSA Screening

Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre, sollte

- PSA < 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre
- PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre
- PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr

Männer > 70 Jahre und PSA-Wert < 1ng/ml
PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.

S3 Leitlinien Update 2014

07

AUA Guideline 2013: Early Detection of Prostate Cancer

< 40 J: kein PSA Screening (recommends against)

40-54 J: kein Routine-Screening (does not recommend)
bei hohem Risiko —> individualisierte Entscheidung

55-69 J: shared decision making (strongly recommends)
größter Nutzen von Screening in diesem Alter

≥ 70 J u Lebenserwartung < 10-15 J
kein Routine-Screening (does not recommend)
wenige mit exzellenter Gesundheit könnten profitieren

08

Risikoadaptiertes PSA Screening

Höherer Baseline-PSA → höheres Risiko für PCa [1-3]

Baseline-PSA 3 ng/ml (vs. 0,5 ng/ml) → 38,8x Risiko für PCa [3]

Ein PSA-Test zw. 44-50 J Stratifizierung des PCa-Risikos [3,4]

Männer 55-65J u PSA <1ng/ml → PSA-Kontrolle nach 8 J vermutlich ausreichend [5]

1 Gann et al. JAMA 1995
2 Fang et al., Urology 2001
3 Lilja et al. J Clin Oncol 2007
4 Ulmert et al. BMC Med 2006
5 Roobol et al. Urology 2005

09

Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS)

C-TRUS (Computer gestützt)

ANNA (Artifizielle Neuronale Netzwerk Analyse)

Echtzeit -Elastographie

Histoscanning

Scherwellen-Elastographie

Multiparametrischer Ultraschall

TRUS (Farbkodiert Doppler/ 3-D)

mpMRT plus CEUS

10

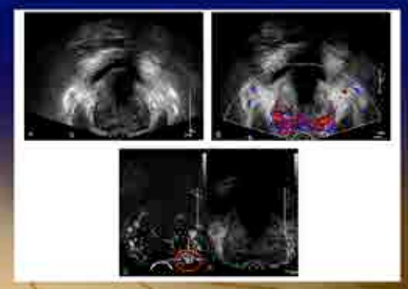
Kontrastverstärkter Ultraschall

65 Männer mit Tumorverdacht (12+2 Stanzen)
34 Tumoren detektiert
CEUS sensitiver als TRUS (79% vs. 65%), aber 5 falsch positive und 6 falsch negative Befunde

Zhao et al., Eur Radiol, 2013, 82:e641

11

Kontrastverstärkter Ultraschall



12

Fazit: Doppler und CEUS

erhöhen die Sensitivität

sind untersucherabhängig

Mehrkosten für CEUS aufgrund der heterogenen Darstellung von Tumoren und der kurzen Untersuchungszeit fraglich

nur zusammen mit systematischen Biopsien

13

Multiparametrisches MRT der Prostata

bei 1,5T mit oder bei 3,0T ohne Endorektalspule

T2w: Morphologie
DWI (Diffusionswichtung): Zelldichte
DCE (KM-Dynamik): Vaskularisation
MRSI (Spektroskopie): Metabolismus

14

Multiparametrisches MRT der Prostata

Genauigkeit der Tumor-Identifikation

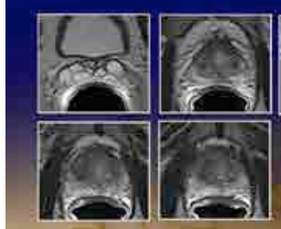
Protokoll	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	AUC
T2W	73%	54%	64%	0,711
T2W+DWI	84%	85%	84%	0,905
T2W+DWI+DCE	95%	74%	86%	0,966

- Jegliche Läsionsgröße: Selektivität 32%, Spezifität 95%
- Läsionsgröße > 0,5 cm3: Selektivität 86%, Spezifität 94%
  wichtig: negativer Vorhersagewert 95%

Villers A et al. J Urol 2006;176:2432-2437

15

T2-gewichtetes MRT Bild

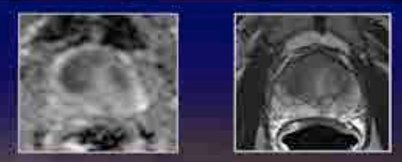


58 J mit einer negativen TRUS Stanze
PSA: 8,8 ng/ml
Fragliche Läsion rechts ventral in Höhe mittlerer Prostata im T2-Bild

Prof. Bernd Hamm, Charité, Berlin

16

Diffusionsgewichtetes MRT Bild



ADC

Deutliche Diffusionsrestriktion (dunkle Areale) insbesondere rechts ventral

Prof. Bernd Hamm, Charité, Berlin

17

Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer.

388 Patienten, low risk nach d`Amico

MRT und Biopsie 6 Monate nach primärer Diagnose
MRT niedrig suspekt (1-2/5 Punkte)
0-4% Gleason Score upgrade (NPV 97%)
MRT hoch suspekt (5/5 Punkte)
87-98% Gleason Score upgrade

MRT kann möglicherweise Biopsie im Follow-up von Active Surveillance ersetzen

18

ESUR PI-RADS Klassifikation

European Society of Urogenital Radiology
Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)

Konkretisierung der ESUR Leitlinien zur standardisierten Befundung der mpMRT zur Detektion des PCa.

Graphisches Befundschema Prostata MRT Bilder zur Vereinfachung der Befundübermittlung an den Urologen

Rübe M et al. PI-RADS-Klassifikation. Fortsch Röntgenstr 2013; 185: 253-261

19

MRT Befundschema Prostata

Ausprägungen der einzelnen Methoden

T2-gewichtet
Diffusionsgewichtet
Dynamischen Kontrastmittelgestützte
MR-Spektroskopie

V.a. Prostatakarzinom bei einem PI-RADS Score ab 4 (≥ 10 Punkte bei Vorliegen von 3 Methoden) und ≥ 13 Punkte bei 4 Methoden)

Rübe M et al. PI-RADS-Klassifikation. Fortsch Röntgenstr 2013; 185: 253-261

20

Nachteile der konventionellen Biopsie

Detektionsraten i.A. gering (24-44%)[1-3]

Upgrading des Gleason scores in >30%[4]

bis zu 80% klinisch relevante Karzinome werden nicht detektiert[5]

erlaubt keine Registrierung des Entnahmeortes bzw. der exakten Tumorlokalisation

21

MRT gesteuerte Biopsie

70 Jahre

PSA 10.8 ng/mL

bisher vier negative TRUS-Bx

Gleason: 4+3

22

Fusionsbildgebung in der Urologie

Die Kombination von MRT und TRUS zur Detektion des Prostatakarzinoms

Tab. 2 Geräte zur MRT-/TRUS-Fusion (Mod. nach Marks L et al. [19])

Handelsname (Hersteller)	Schallkopfführung/ Bildgeneration	Biopsiemodus	Navigationsmechanismus
PercuNav (Philips)	Manuelle Fächerung von Basis zum Apex	Transrektal	Externes elektromagnetisches Feld
Artemis (Eigen)	Manuelle Rotation um fixierte Achse	Transrektal	Mechanischer Arm mit Sensoren
Urostation (Koelis)	Automatisierte Schallkopfrotation	Transrektal	Echtzeit-TRUS-Registrierung
HI-RVS (Hitachi)	Echtzeit biplanarer TRUS	Transrektal oder transperineal	Externes elektromagnetisches Feld
GeoScan (Bauhof™)	Manuelle Fächerung in der Sagittalebene	Transrektal oder transperineal	Mechanische Führungsschiene mit Positionssensoren
BiopSee® (MedCom)	Manuelle Fächerung von Basis zum Apex	Transperineal	Mechanische Führungsschiene mit Positionssensoren

23

BiopSee / MedCom

24

BiopSee / MedCom

Initiale Biopsie:

177 konsekutive Patienten mit V.a. PCa
- Alter 65,1 Jahre
- PSA 8,6 ng/ml; positive DRU 32%, cT3 1,7%
- 31% mit hochsuspektem MRT
- median 24 Zylinder

Detektionsrate: 64%
hiervon 73% mit klinisch signifikantem PCa

Kuru et al. J Urol. 2013; 190:1380

25

B Mode | PD | Elasto (TDI) | CEUS

T2w | ADC | Dynamische MRT | Fusions- Biopsie

Prof. Thomas Fischer / PD Carsten Stephan, Charité, Berlin

26

B Mode | PD | Elasto (TDI) | CEUS

T2w | ADC | Dynamische MRT | Fusions- Biopsie

Prof. Thomas Fischer / PD Carsten Stephan, Charité, Berlin

27

Score

Score von 0-3 für maximal 15 Punkte

MRI
- T2w / DWI 0-3

US
- B-mode 0-3
- Power Doppler 0-3
- Elastographie / TDI 0-3
- CEUS 0-3

Prof. Thomas Fischer / PD Carsten Stephan, Charité, Berlin

28

Danksagung

Folgenden Kollegen möchte ich für Ihre sehr kollegiale Mithilfe, für die Weiterleitung an Informationen und Diamaterial danken:

Prof. Thomas Fischer, Charité, Berlin
PD Tobias Franiel, Radiologie, Uni Jena
PD Boris Hadaschik, Urologische Klinik, Uni Heidelberg
Prof. Bernd Hamm, Charité, Berlin
Prof. Martin Schostak, Urologische Klinik, Uni Magdeburg
PD Carsten Stephan, Charité, Berlin

3. Konzept und Synthese von ^{68}Ga-PSMA und ^{18}F-Cholin für die PET/CT-Diagnostik

- **Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike**
  Initiator der PET/CT-Symposiumsreihe, Mitbegründer und Ärztlicher Leiter des Diagnostisch Therapeutischen Zentrums am Frankfurter Tor sowie stellv. Vorsitzender des PET e.V., Berlin

01

Konzept und Synthese von ^{68}Ga-PSMA und ^{18}F-Cholin für die PET/CT-Diagnostik

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike, DTZ Berlin
Berlin, 14.05.2014

02

Kurative Therapie nur bei niedrigem PSA-Wert

„The crux of the matter is that, regarding further therapeutic options, the patient group [with low PSA levels] would presumably benefit the most from early identification of the site of recurrence."

Scher B, Seitz M (2008) PET/CT imaging of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35: 5–9

03

AGENDA

I. Kontrastmittel vs. Tracer
II. Wie entsteht ein Tracer?
III. PET/CT-Tracer beim PCA
IV. ^{18}F-Cholin vs. ^{68}Ga-PSMA
V. Weitere Fallbeispiele
VI. Ausblick

04

Kontrastmittel (KM)

- Zur Verbesserung der **Darstellung von Strukturen und Funktionen** des Körpers in bildgebenden Verfahren
  - MRT (Standard 10–20 ml), CT (Standard 120 ml), Röntgen, Sonographie

05

Tracer (engl. trace = Spur)

- Künstliche, oft radioaktiv markierte körpereigene oder körperfremde **Substanz**, **die** nach Einbringung in den lebenden Körper **am Stoffwechsel teilnimmt** und darüber unterschiedlichste Untersuchungen ermöglicht oder erleichtert
  - Wegen der minimalen Stoffmenge keine Störung der Körperfunktionen
  - Standard 0,2–0,5 ml

06

Kontrastmittel vs. Tracer

Was wird markiert?	Perfusion	Energiebedarf der Krebszelle (**Glukose**) ⇧
	Gewebsdurchlässigkeit (Gefäße)	Zellmembranwachstum bei Tumoren der Prostata (**Cholin**, **PSMA-Ligand**) ⇧
		Aminosäurestoffwechsel bei Hirntumoren (**Tyrosin**) ⇧
		Umsatz körpereigener Botenstoffe/Hormone (**DOPA**) und Rezeptorbesatz (**DOTATOC**) bei NET
		Neurodegenerative Veränderungen bei Alzheimer-Demenz (**Amyloid**)
		Zelltod (Apoptose), Knochenstoffwechsel, Proteasen zur Tumorprognose
Stoffmenge	10^{-3}–10^{-5} mol/L	10^{-11}–10^{-14} mol/L
Verhältnis	→ Elefant	→ Mücke

07

AGENDA

I. Kontrastmittel vs. Tracer
II. Wie entsteht ein Tracer?
III. PET/CT-Tracer beim PCA
IV. ^{18}F-Cholin vs. ^{68}Ga-PSMA
V. Weitere Fallbeispiele
VI. Ausblick

08

Tracer = Isotop + chemische Verbindung

- Tracer sind eine Verknüpfung von 2 Substanzen
  - Produktion eines Isotops
  - Synthese einer chemischen Verbindung
  - Für die Prostatakrebsdiagnostik z. B. ^{18}F-Cholin, ^{68}Ga-PSMA-Ligand
- Isotope können auf unterschiedlichen Wegen produziert werden
  - ^{18}F mit einem Zyklotron
  - ^{68}Ga mit einem ^{68}Ge/^{68}Ga-Generator

09

Produktion von F^{18}

- Für die F^{18}-Produktion wird H_2O^{18} benötigt, das in geringer Menge dem natürlichen Wasser (H_2O^{16}) beigemischt ist. Dieses wird **aufkonzentriert**.
- Der zugefügte Wasserstoff wird seiner Elektronenhülle beraubt und damit zum **Proton**, das **auf** einer **Spirale beschleunigt** wird
- Das Wasser wird anschließend mit den Protonen „beschossen"

→ **Endergebnis: Aus O^{18} wird F^{18} durch die Abgabe eines Neutrons**

10

^{18}F markiert die chemische Verbindung

- F^{18} wird durch eine Leitung in das Synthesemodul „gepresst"
- Die für das Prostatakarzinom zuvor hergestellte chemische Verbindung Cholin wird dann mit ^{18}F markiert
- Der Tracer ^{18}F-Cholin steht nach einer abschließenden Qualitätsprüfung dem Patienten direkt zur Verfügung

11

Produktion von ^{68}Ga-PSMA

- Für die ^{68}Ga-Produktion wird ein **^{68}Ge/^{68}Ga-Generator** benötigt (HWZ von Germanium 270 Tage)
- ^{68}Ge zerfällt unter β⁺-Abgabe zu ^{68}Ga (HWZ von Gallium 68 min)
- Der für das Prostatakarzinom zuvor hergestellte PSMA-Ligand wird dann mit ^{68}Ga markiert (Chelatbindung)
- Der Tracer ^{68}Ga-PSMA steht nach einer abschließenden Qualitätsprüfung dem Patienten direkt zur Verfügung

12

Radiochemie/Zyklotron

Tracer		Fragestellungen
^{18}F	Amyloid	Morbus Alzheimer
	Cholin	Prostatakarzinome
	Dopamin	Neuroendokrine Tumoren Morbus Parkinson
	FDG	Ganzkörper-Tumordiagnostik Myokardvitalitätsnachweis Morbus Alzheimer
	Tyrosin	Hirntumoren
^{68}Ga	DOTATOC	Neuroendokrine Tumoren Meningeome
	PSMA-Ligand	Prostatakarzinome

Darüber hinaus deckt das DTZ weitere, in der Tabelle nicht genannte Fragestellungen ab.

13

AGENDA

I. Kontrastmittel vs. Tracer
II. Wie entsteht ein Tracer?
III. PET/CT-Tracer beim PCA
IV. ^{18}F-Cholin vs. ^{68}Ga-PSMA
V. Weitere Fallbeispiele
VI. Ausblick

14

^{18}F-FDG

- Tumorstandardtracer für die meisten Krebsarten
- Vorteil:
  - Kommerziell verfügbar
  - Hoher FDG-Uptake im Prostatatumor scheint mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet zu sein als Tumoren mit niedrigerer metaboler Aktivität (Oyama et al. 2002, Meirelles et al. 2010)
- Nachteil:
  - Beim PCA Überlagerung des FDG-Tumoruptakes für den malignen Bereich mit entzündlichen und normalen Befunden

15

^{11}C-Acetat

- Einfacher Metabolit mit Affinität zur Zellmembran
- Vorteil:
  - Scheint einen individuellen Nutzen in der bildgebenden Prostatakrebsdiagnostik zu haben (Kotzerke et al. 2003)
  - Traceruptake scheint größer im Tumor als in der benignen Prostatahyperplasie zu sein (Kato et al. 2002)
- Nachteil:
  - Beim PCA Überlagerung des Tumoruptakes für den malignen Bereich mit entzündlichen und normalen Befunden

16

^{11}C- und ^{18}F-Cholin

- Stellt das Zellmembranwachstum der Prostata dar
- Vorteil:
  - Überexpression der Cholinkinase in Abhängigkeit der tumorbedingten Zellmembransynthese
- Nachteil:
  - Cholinuptake scheint von der Hypoxie beeinflusst zu werden, aber zeigt keine feste Korrelation zur Zellproliferation (Hara et al. 2005, Breeuwsma et al. 2005)

17

^{11}C-Cholin- und ^{18}F-FDG-PET/CT

- Bei allen PSA-Werten 2-mal höhere Sensitivität von ^{11}C-Cholin (60,6 %) verglichen mit ^{18}F-FDG (31 %) (Richter et al. 2010)
- ^{18}F-Cholin scheint eine Rolle beim Management von biochemischen Rezidiven des Prostatakarzinoms zu spielen (Picchio et al. 2011)
- Studie von Pelosi et al. 2008:
  - PSA-Wert ≤ 1 ng/ml: Detektionsrate 20 %
  - PSA-Wert 1–5 ng/ml: Detektionsrate 44 %
  - PSA-Wert > 5 ng/ml: Detektionsrate 82 %

18

^{11}C-Cholin-PET und MRT

- ^{11}C-Cholin-PET (molekulare Bildgebung) vs. MRT (anatomische Bildgebung)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
^{11}C-Cholin-PET	97	77
Ganzkörper-MRT	79	94

Eschmann et al. (2007) Nuklearmedizin 46: 161–168

- Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass PET und MRT komplementäre diagnostische Informationen liefern
- Mögliche Synergieeffekte hinsichtlich Genauigkeit und Staging von PCA (Beer et al. 2011, Park et al. 2008, Murphy et al. 2011)

19

^{18}F-FLT und ^{18}F-FMAU

- Darstellung der Zellproliferation
- Vorteil:
  - Auskunft über Tumorwachstum und frühes Therapieansprechen
- Nachteil:
  - Hohe Knochenmarkanreicherung
  - Praktische Bedeutung noch unklar

20

AR (Androgenrezeptor) und GRPR

- Rezeptordarstellung
- Vorteil:
  - GRPR: Diagnostisches Potenzial aufgrund deutlich besserer Anreicherung als Cholin
- Nachteil:
  - Studienlage noch nicht ausreichend/Bedeutung noch unklar

21

^{11}C-Methionin und Anti-^{18}F-FACBC

- Aminosäuremarkierung
- Vorteil:
  - ^{11}C-Methionin: Verglichen mit FDG bessere Target/Background-Ratio, schnellere Traceranreicherung
  - Anti-^{18}F-FACBC: Hohes theoretisches Potenzial, Nachweis steht noch aus
- Nachteil:
  - Studienlage noch unzureichend

22

^{18}F-NaF

- Knochenmatrix
- Vorteil:
  - Exzellente Darstellung von Knochenmetastasen – deutlich besser als mit der Technetium-Knochenszintigraphie

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Knochenszintigraphie	70	57
FOV-SPECT	92	82
^{18}F-NaF-PET	100	62
^{18}F-NaF-PET/CT	100	100

Even-Sapir et al. (2007) Semin Nucl Med 37: 462–469

- Nachteil:
  - Keine Beurteilung der Prostata oder anderer nichtossärer Strukturen wie Lymphknoten

23

PSMA

- Glykoprotein, das der Zelloberfläche aufsitzt und beim Prostatakarzinom überexprimiert ist
- PSMA-Anreicherung kann durch Androgentherapie unterdrückt und durch Antiandrogentherapie stimuliert werden (Evans et al. 2011)
- Vorteile (Afshar-Oromieh et al. 2014):
  - Hohe Kontrastdarstellung, schon bei niedrigen PSA-Werten
  - Hohe Sensitivität bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen
- Nachteil:
  - Noch unzureichende Studienlage

24

Prostataspezifische PET/CT-Tracer

Tracer	Funktionswelse
^{18}F-FDG	Glukosemetabolismus
^{11}C-Acetat	Lipogenese
^{11}C- und ^{18}F-Cholin	Lipogenese
^{18}F-FLT	Zellproliferation
^{18}F-FMAU	Zellproliferation
Androgenrezeptor (AR)	Rezeptoren
GRPR	Rezeptoren
^{11}C-Methionin	Aminosäuren
Anti-^{18}F-FACBC	Aminosäuren
^{18}F-NaF	Knochenmatrix
^{68}Ga-PSMA	Membranantigen

25

AGENDA

I. Kontrastmittel vs. Tracer
II. Wie entsteht ein Tracer?
III. PET/CT-Tracer beim PCA
IV. ^{18}F-Cholin vs. ^{68}Ga-PSMA
V. Fallbeispiele
VI. Ausblick

26

^{18}F-Cholin vs. ^{68}Ga-PSMA

- Alle mit Cholin identifizierten Läsionen wurden auch mit PSMA entdeckt bei höheren **SUV-Werten** sowie höherer **Target/Background-Ratio**
- Höhere **Sensitivität** von PSMA als Cholin hinsichtlich Detektion von Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen und Lokalrezidiven
- Besonders bei niedrigen **PSA-Werten** bessere Kontrastdarstellung und höhere Sensitivität von PSMA gegenüber Cholin
- Keine lineare **Beziehung zwischen PSA- und SUV**-Wert sowohl bei Cholin als auch bei PSMA

(Afshar-Oromieh et al. 2014)

27

^{18}F-Cholin vs. ^{68}Ga-PSMA

- Unterschiede:
  - Produktionsverfahren (Zyklotron vs. ^{68}Ge/^{68}Ga-Generator)
  - SUV_{max}
  - Target/Background-Ratio
- 1200 Cholin-PET/CT-Untersuchungen seit 2008–01.12.2013 am DTZ
- 180 PSMA-PET/CT-Untersuchungen seit 14.11.2013 bis heute am DTZ

28

Fall 1

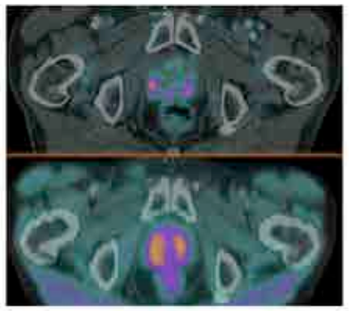
Anamnese:
- 75-jähriger Patient mit ED eines PCA, cT2b cM0 cN0 Gleason 7 vor 10 Jahren
- Perkutane Radiatio (IMRT Heidelberg, 76 Gy)
- Nach Radiatio PSA-Nadir 0,4 – Wiederanstieg 1 Jahr später
- Antihormonelle Therapie (Trenantone, dann Bicalutamid), wegen Nebenwirkungen abgesetzt.
- Wiederanstieg des PSA-Werts auf aktuell 6,7 ng/ml

Fragestellung:

Ursache für PSA-Wert-Anstieg?

29

^{68}Ga-PSMA- vs. ^{18}F-Cholin-PET/CT



30

Fall 2

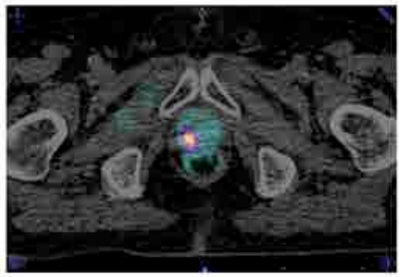
Anamnese:
- 79-jähriger Patient mit PCA vor 4 Jahren
- Z. n. Radiatio, PSA-Nadir 0,04
- Aktuell PSA-Wert bei 4 ng/ml

Fragestellung:

Ursache für PSA-Wert-Anstieg?

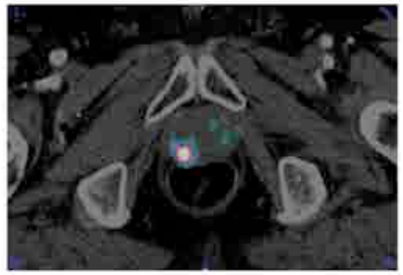
31

^{18}F-Cholin-PET/CT



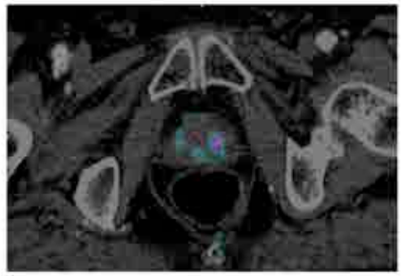
32

^{68}Ga-PSMA-PET/CT



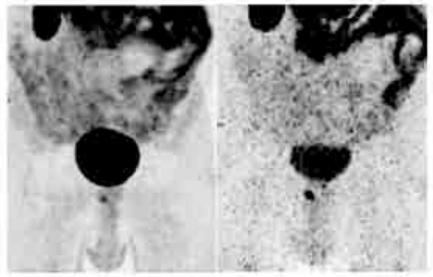
33

^{68}Ga-PSMA-PET/CT



34

^{18}F-Cholin- vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT



35

Fall 3

Anamnese:
- 75-jähriger Patient mit metastasiertem Prostatakarzinom
- Antihormonelle Therapie und Bisphosphonattherapie
- Chemotherapie nach PSA-Wiederanstieg

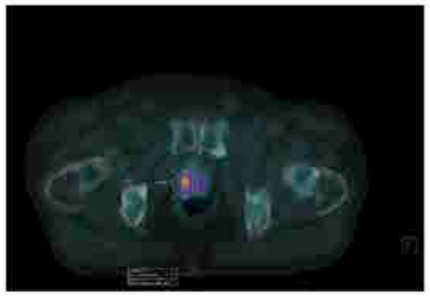
Fragestellung:
Restaging

Befund:
- Neben Prostatakarzinom auch generalisiert multifokale Skelettmetastasierung im Stammskelett mit V. a. Frakturgefährdung

Schlussfolgerung:
Sichere Lokalisation der Befunde und Ausbreitungsdiagnostik, Indikation zur Therapieerweiterung

36

^{18}F-Cholin-PET/CT



37

^{18}F-Cholin-PET/CT

38

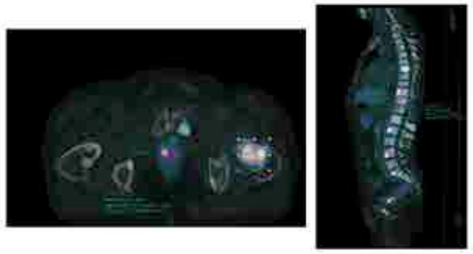
^{68}Ga-PSMA-PET/CT

39

^{68}Ga-PSMA-PET/CT

40

^{68}Ga-PSMA-PET/CT



41

AGENDA

I. Kontrastmittel vs. Tracer
II. Wie entsteht ein Tracer?
III. PET/CT-Tracer beim PCA
IV. ^{18}F-Cholin vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT
V. Weitere Fallbeispiele
VI. Ausblick

42

Neuroendokrines Karzinom der Prostata

Anamnese:
- 69-jähriger Patient mit kleinzelligem neuroendokrinen Karzinom der Prostata mit kleinen Resten eines kribriformen Adenokarzinoms
- Z. n. transurethraler Resektion mit Elektroresektion und Trokarzystostomie
- Antihormonelle Therapie mit Bicalutamid.
- 2 Zyklen Carboplatin/Etoposid

Fragestellung:
Staging

43

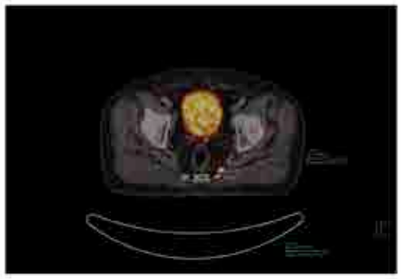
Neuroendokrines Karzinom der Prostata

Befund:
- Prostatakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung
- Multiple Lymphknotenmetastasen intrapelvin mit V. a. Infiltration der rechten Samenblase

Schlussfolgerung:
Sicheres Staging und deutliche Erweiterung des Befunds vor einer Strahlentherapie

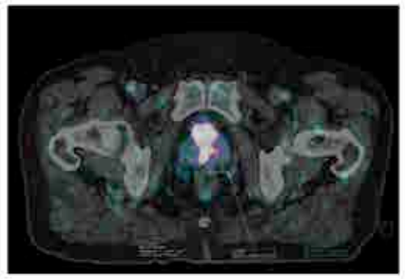
44

^{68}Ga-DOTATOC-PET/CT



45

^{68}Ga-DOTATOC-PET/CT



46

PET/CT vs. PET/MR: Prostatakarzinom

Anamnese:
- 71-jähriger Patient mit ansteigendem PSA-Wert (2,76 ng/ml)
- Kein Karzinomhinweis trotz wiederholter Biopsien

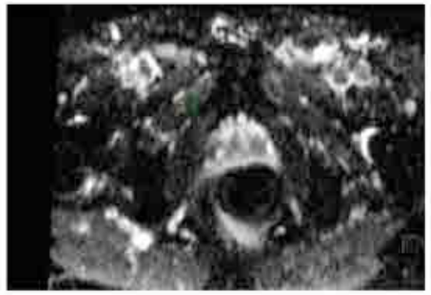
Fragestellung:
- Ursache für PSA-Anstieg?

Befund:
In PET/CT und PET/MR malignomtypischer Befund in peripherer Zone des rechten Prostatalappens apexnah

Schlussfolgerung:
Trotz gegenteiliger Biopsiebefunde gesicherter Nachweis eines Prostatakarzinoms

47

MRT und ^{18}F-Cholin-PET/MRT



48

MRT und ^{18}F-Cholin-PET/MRT

49

^{18}F-Cholin-PET/CT

50

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT: Prostatakarzinom

Anamnese:

- 64-jähriger Patient mit Erstdiagnose eines PCA vor 4 Jahren, pN0 cM0 R0, G3, Gleason 3+4=7
- Z. n. radikaler Prostatovesikulektomie mit pelviner Lymphadenektomie
- Langsamer PSA-Anstieg auf aktuell 1,3 ng/ml

Fragestellung:

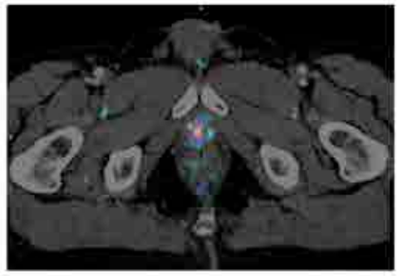
- Ursache für PSA-Anstieg?

51

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT

52

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT



53

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT

Anamnese:

- 66-jähriger Patient mit Erstdiagnose eines PCA vor 5 Monaten, pT3b pN0 (0/2) R0 V1, Gleason 4+5=9
- Z. n. radikaler Prostatovesikulektomie ohne Nerverhalt und mit pelviner Lymphadenektomie beidseits
- Postoperativer PSA-Wert 0,6 ng/ml vor 3 Monaten, aktuell bei 9,6 ng/ml

Fragestellung:

- Ursache für PSA-Anstieg?

54

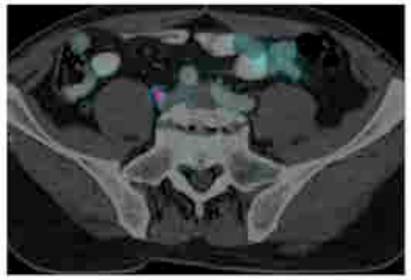
CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT

55

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT

56

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT

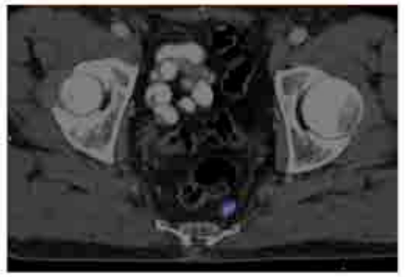


57

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT

58

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT



59

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT

60

CT vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT

4. PET/MR in der Prostatakrebsdiagnostik

Dr. med. Hanno Stobbe
Arzt für Diagnostische Radiologie am Diagnostisch Therapeutischen Zentrum am Frankfurter Tor, Berlin

61

AGENDA

I. Kontrastmittel vs. Tracer
II. Wie entsteht ein Tracer?
III. PET/CT-Tracer beim PCA
IV. ^{18}F-Cholin vs. ^{68}Ga-PSMA-PET/CT
V. Weitere Fallbeispiele
VI. Ausblick

62

Zusammenfassung

- Tumorbildgebung konventionell: Morphologie
- Hybridbildgebung: multimodal, komplementäre Informationen aus Anatomie und Funktion
- Integration der Bilddaten in ein System von Biomarkern (Genom, Immunhistochemie u.a.) zur exakten Gewebecharakterisierung
- Individualisierte Diagnostik: Voraussetzung für eine verbesserte, personalisierte Therapie

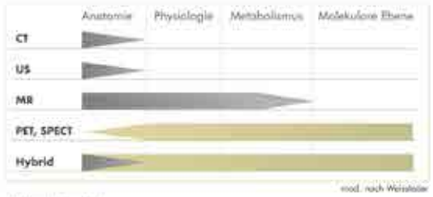
01

PET/MR in der Prostatakarzinomdiagnostik

Dr. med. Hanno Stobbe
Berlin, 14. Mai 2014

02

Vergleich der bildgebenden Verfahren



mod. nach Weissleder

R. Weissleder et al.
Massachusetts General Hospital, Department of Radiology, Boston
Radiologe 2007, 47:6-7

63

Theranostik

Fragestellung	Diagnostik	Therapie
Schilddrüse	^{131}I-Szintigraphie	^{131}I-Radio**iod**therapie
Neuroendokrine Tumoren	^{68}Ga-**DOTATATE**-PET/CT	^{177}Lu-**DOTATATE**- und ^{90}Y-**DOTATATE**-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	^{89}Zr-**mab** (monoklonale Antikörper)	^{90}Y-**mab** (monoklonale Antikörper)

64

"Es ist ein großes Glück, wenn wir die Fehler, aus denen wir lernen können, möglichst früh machen."

Winston Churchill

03

Hybridbildgebung: Vergleich MRT und PET

MRT	PET
Morphologie	Glucosemetabolismus (FDG)
Gefäßanatomie (MRA)	Aminosäuremetabolismus (Tyrosin)
Perfusion (PWI)	Perfusion, Hypoxie, Apoptose
Diffusion (DWI)	Zellproliferation (Cholin)
Metaboliten (MRS)	Transmitter (DOPA)
Funkt. Aktivierung (fMRI)	Amyloid-Plaques

04

Tracer

Was wird markiert?

Energiebedarf der Krebszelle: F18-FDG
Zellmembransynthese: F18-Cholin
Aminosäurestoffwechsel: F18-FACBC
Hormonstoffwechsel: F18-fluoro-5 α-dihydrotestosteron (FDHT)
Rezeptoren: Ga68-prostataspezif. Membran-Antigen (PSMA), PSA
Knochenstoffwechsel: F18-NaF

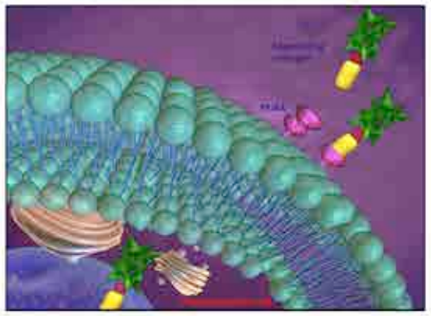
05

Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)

- Zelloberflächen-Glycoprotein
- Hohe Expression im Prostatakarzinom
- Extrazelluläre Bindung, v.a. high-grade-Tumoren, Metastasen und kastrationsresistente Tumoren
- Expression gering in prox. Dünndarm, prox. Nierentubulus, Speicheldrüsen, Hirn
- Radioaktivmarkierte Tracer: AK/AK-Fragmente (Ga-68-PSMA)
- Radionuklidtherapie mit 177Lu und Y90

06

Prostataspezifisches Membranantigen



07

Diagnosekriterien des PCA im MRT (I)

T2-gewichtete hochauflösende Sequenzen

- Abbildung der Morphologie
- Problem: unspezifische, morphologisch ähnliche Darstellung von postentzündlichen oder postbioptischen Narben, atrophischen Arealen, Prostatitis, Einblutungen u.a.
- Detektion abhängig von Größe der Läsion
- Zentrale Zone: Knoten in der Transitionalzone bei BPH
- periphere Zone: entzündliche vs. malignomsuspekte Läsionen, Kapselüberschreitung, Samenblaseninfiltration, Beteiligung Blasenhals

08

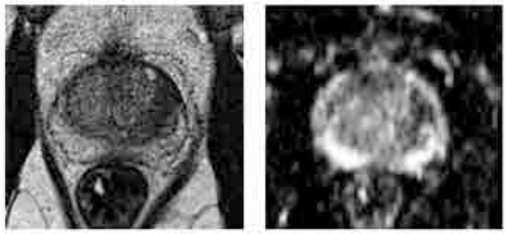
09

Diagnosekriterien des PCA im MRT (II)

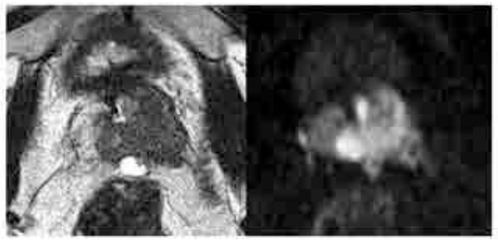
Diffusionswichtung

- Molekularbewegung des freien Wassers im Interstitium
- Erniedrigte Diffusion bei Zellödem und erhöhter Zelldichte (Tumor)
- Grad der Diffusionsminderung proportional zur Zelldichte (Gleason-Score)

10

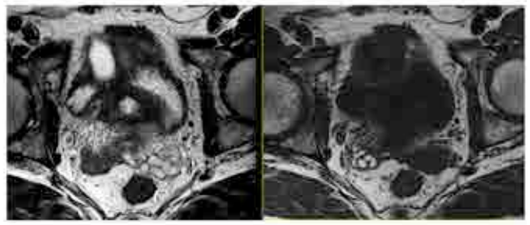


11



Prostatakarzinom mit Kapselüberschreitung

12



Einblutung in rechte Samenblase

13

Diagnosekriterien des PCA im MRT (III)

Dynamische Kontrastmittel-MRT (DCE)

- Vaskularisation, Neoangiogenese des Tumors
- Keine Unterscheidung Prostatitis – PCA
- Keine zuverlässige Abgrenzung BPH-Knoten – PCA

MR-Spektroskopie

- Relative Konzentrationsverteilung Citrat, Kreatin und Cholin
- Aufwendig, artefaktanfällig, schwierig standardisierbar

14

Diagnosekriterien des PCA im MRT (IV)

PI-RADS-Klassifikation (T2, DWI, DCE)

- Höchstwahrscheinlich benigne	3,4
- Wahrscheinlich benigne	5,6
- Unklarer Befund	7 – 9
- Wahrscheinlich maligne	10 – 12
- Hochwahrscheinlich maligne	13 – 15

Park Barentsz JO, Richenberg J, Clemens R, et al.
ESUR prostata MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012; 22:746-757

15

PET/CT und PET/MR: Fragestellungen

- Primärtumor, lokales Staging
- Lokalrezidiv nach RPE, Strahlentherapie, Hormonablation
- Lokoregionäres Lymphknotenrezidiv N1
- Nichtlokoregionäres Lymphknotenrezidiv M1a
- Skeletimetastasen M1b
- Andere Fernmetastasen M1c

16

Fallbeispiele

17

Fall 1

P.J., 70 J.

PSA erhöht seit ca. 2005 (5,1 bis 7,5 ng/ml), aktuell Anstieg auf 14,1.

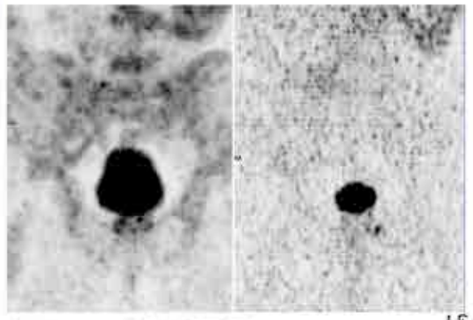
Z. n. drei Biopsien, zuletzt 07/2008

07/2008 Biopsie eines in der MRT suspekten Areals rechts lateral in mittlerer Höhe

Ergebnis: Verdacht auf winzige Karzinomanteile, Prostatitis

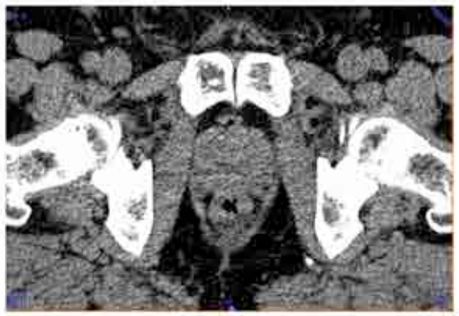
Ratio PSA-frei/gesamt < 10 %.

18

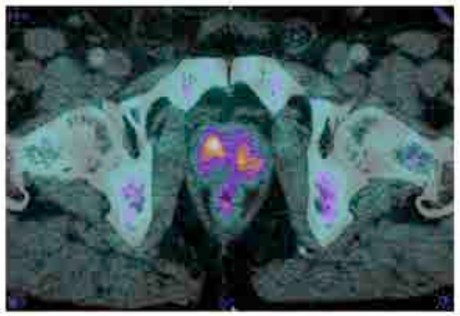


Cholin-versus PSMA-PET/CT

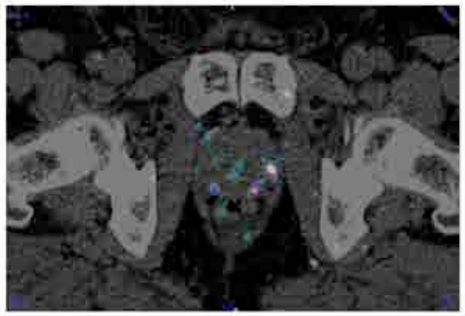
19



20



21



22

23

24

Fall 2

W.K., 69 J.

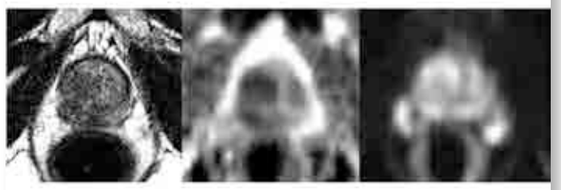
Prostatacarcinom, Gleason Score 8, ED 09/2003.

Z. n. antihormoneller Therapie, bislang intermittierend (insg. 3x).

Jetzt dauerhafte Therapie mit Bicalutamid 150 mg, darunter PSA auf 6,6 ng/ml angestiegen

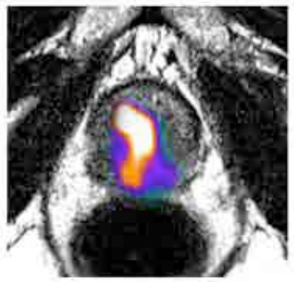
PET-CT vom 01.08.2012: Kein Hinweis auf eine Metastasierung. Verlaufskontrolle

25



26

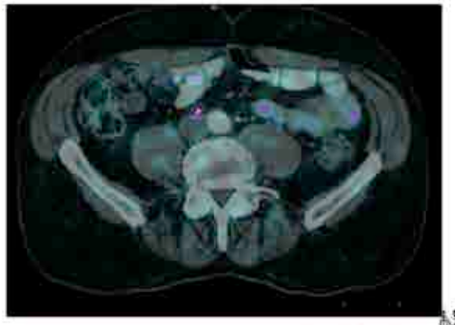
27



28

29

30



31

Fall 3

W.R., 55 J.

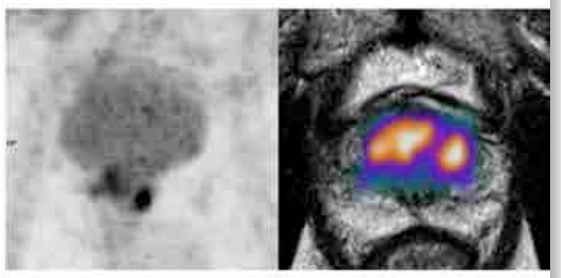
2009 PSA-Anstieg von 4,76 ng/ml auf 7,40, keine Prostatabiopsie

Im Verlauf wieder sinkender PSA-Wert.

Aktuell PSA 4,68 ng/ml, Ratio freies PSA / Gesamt-PSA = 5,1.
Eine Kontrolle wurde empfohlen.

32

33



34

Fall 4

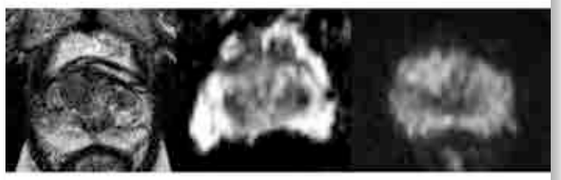
J.-H. P., 75 J.

Anamnestisch wiederholt erhöhte PSA-Werte (bis 14 ng/ml)

In der externen PET/CT mit Ga68-PSMA-Ligand malignomtypischer Befund im linken Prostatalappen apikal

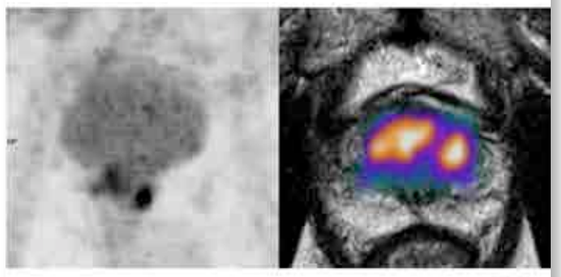
MRT präoperativ

35



36

37



38

Fall 5

R.G., 69 J.

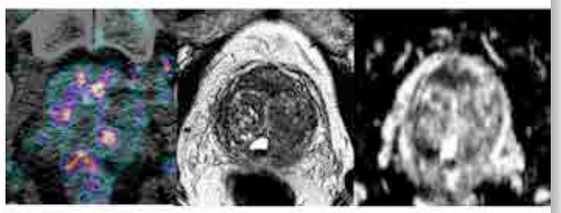
Anamnestisch vor mehreren Jahren Prostatitis, in 12/13 erneute Symptomatik

PSA-Anstieg auf 10,37 ng/ml

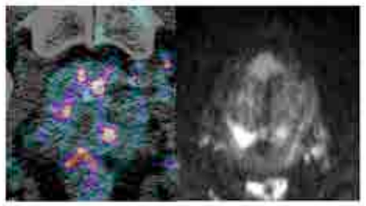
Behandlung mit Ciprofloxacin

persistierend PSA 10,13 ng/ml

39

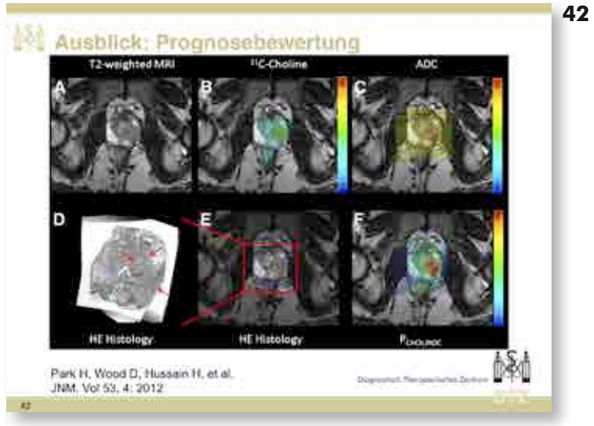


40

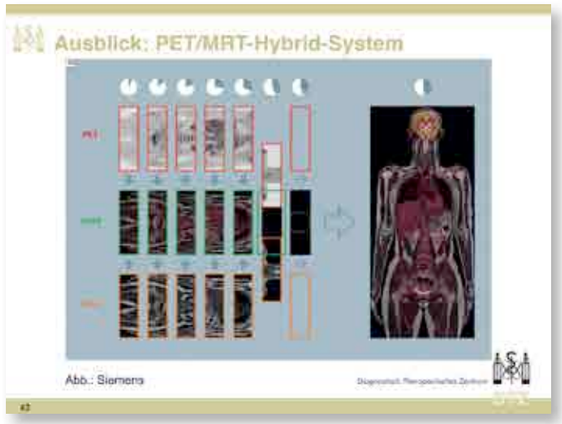


41

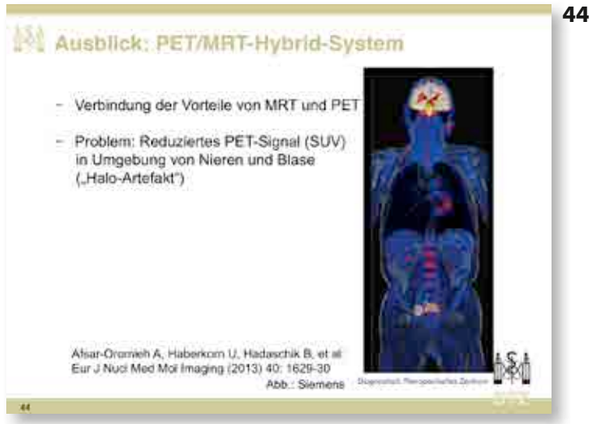
42



43



44



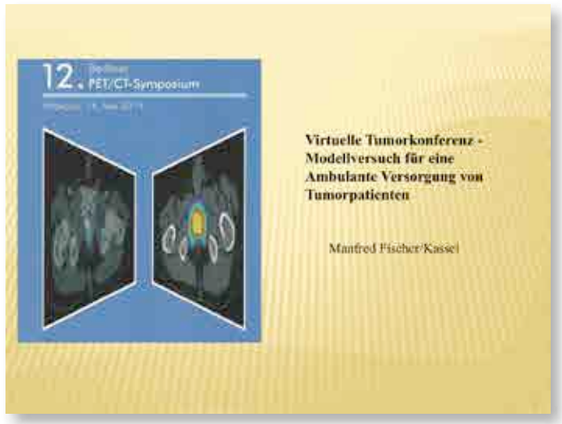
45

46

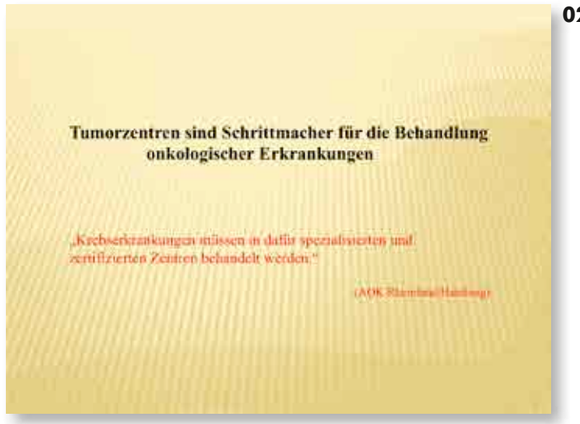
5. Virtuelle Tumorkonferenz – Modellversuch für eine ambulante Versorgung von Tumorpatienten

Prof. Dr. med. Manfred Fischer
Arzt für Radiologie und Nuklearmedizin in der Praxis für Radiologie, Nuklearmedizin und Strahlentherapie, Kassel; ehem. Chefarzt der Nuklearmedizin am Klinikum Kassel

01



02



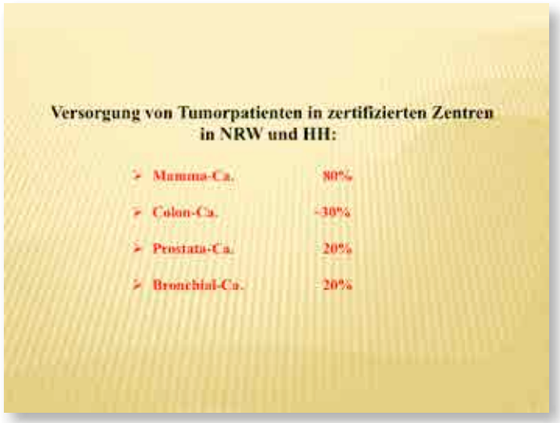
03

04

05

06

07



08

09

THERAPIE

- **Referenten: P. Althaus, M. Lampe, F. Kahmann, M. Joppke, J. Pinkert, U. Haberkorn**

TEIL 2

6. Chirurgische Behandlung eines Prostatakarzinoms

Prof. Dr. med. Peter Althaus
Em. Chefarzt der urologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge, Berlin

01

Die operative Behandlung des Prostatakarzinoms

P. Althaus

PET/CT-Symposium - Berlin 2014

KEH Berlin — — Urologie

02

EPIDEMIOLOGIE in der BRD

Inzidenz
- mit 25,4% häufigste Krebserkrankung des ♂
- 60.000 Neuerkrankungen/Jahr
- mittleres Erkrankungsalter 69 Jahre

Mortalität
- mit 10,1% an 3.Stelle aller krebsbedingten Todesursachen des Mannes
- 12.000 Todesfälle/Jahr

Problem: Demographische Entwicklung

03

EPIDEMIOLOGIE in der BRD

Jeder 6. Mann über 50 Jahre hat ein Prostatakarzinom = 60.000/Jahr

An einem Prostatakarzinom stirbt aber nur jeder 33.! = 12.000/Jahr

Behandlungskosten 2002 in BRD = 1,2 Milliarden Euro !

04

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms

05

PSA

Die PSA-Bestimmung zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms ist ein wertvolles Instrument, wenn! mit ihren Ergebnissen sorgfältig umgegangen wird.

06

PSA

Durch die PSA-Messung werden immer mehr Karzinome erkannt, die ohne Früherkennungsmaßnahmen lebenslang unerkannt geblieben wären.

Inzidenzanstieg 1979-2002 4,8-fach

07

PCa - DIAGNOSTIK

TNMG

PSA
DRU
TRUS
8-12fach Biopsie
Sonographie
Leber, Niere, Blase
Skelettszintigraphie
CT, MRT, PET

08

PCa - Ausbreitungsdiagnostik

CT oder MRT:	PSA > 10 ng/ml Gleason ≥ 8 pT3 - 4
Skelettszintigraphie:	PSA ≥ 20 ng/ml Gleason ≥ 8 pT3 - 4 Knochenschmerzen
PET/CT:	PSA-Rezidiv und PSA > 1 ng/ml

09

PCa – Klinische Stadieneinteilung

T1-2 N0 M0 → lokal begrenztes PCa

T3-4 N0 M0 → lokal fortgeschrittenes PCa

N1-3 u/o M1 → metastasiertes PCa

10

PCa – Risikostratefizierung

Niedriges Risiko:	PSA ≤ 10 ng/ml Gleason ≤ 6 pT1c – 2a
Mittleres Risiko:	PSA > 10 ng/ml Gleason = 7 pT2b
Hohes Risiko:	PSA > 20 ng/ml Gleason ≥ 8 pT2c – 3c

Diese Werte sind die Basis für Nomogramme (PATIN; KATTAN usw.)

11

PCa – Primärdiagnose 2012

90% lokalisierte Erkrankung → heilbar

10% fortgeschrittene Erkrankung → nicht heilbar

Asymptomatisches PCa (<T3) → heilbar

Symptomatisches PCa (>T3) → nicht heilbar

12

PCa – Behandlung

No best treatment exists, and the therapy should be tailored to the size and grade of the tumor, the age of the patient, and the impact of complications of various therapies on the individual patient.

D. Paulson; AUA, Boston, 1981

13

PCa – Behandlungsoptionen

- Warten und Beobachten
- Aktive Überwachung
- Operative Behandlung
- Strahlentherapie
- Kombination Operation+Bestrahlung
- Hormontherapie
- Chemotherapie
- Schmerztherapie

14

PCa – Neue Erkenntnis

Unabhängig, ob behandelt oder nicht, beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem PCa-niedrigen Risikoprofil

> 90%

15

PCa – Therapie

Warten und Beobachten

- Alter > 75 Jahre
- In weniger 2/10 Biopsiezylindern PCa
- Gleason < 6
- PSA nicht mehr als 2 ng/ml über Referenzbereich (max. 8 ng/ml)

16

PCa – Therapie

Aktive Überwachung

- PSA ≤ 10 ng/ml
- Gleason ≤ 6
- T1c und T2a
- Tumor ≤ 2 Stanzen
- < 50% Tumor in 1 Stanze
- Lebenserwartung < 10 Jahre

Überwachung: PSA + DRU: alle 3 Monate
Rebiopsie: nach 12 Monaten
Aktive Therapie: PSA-Verdopplungszeit < 3 Jahre
Anstieg des Gleason-Score > 6

17

PCa – Aktive Überwachung

Autor	n	tumor-spezifisches Überleben	Progression
KLOTZ (2010)	453	99%	35%
van den BERGH (2008)	616	99.8%	14%
SOLOWAY (2004)	99	100%	9%
DALL'ERA (2008)	321	100%	24%
VAN AS (2008)	326	100%	20%
KAKEKI (1998)	134	100%	17.7%
CARTER (2001)	407	100%	25%
ALTHAUS (2014)	42	100%	9%

18

PCa S3-Leitlinie

Die radikale Prostatovesikulektomie ist die optimale Variante zur Heilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms T1-2, N0, M0 aller Risikogruppen.

19

PCa – Therapie

Radikale Prostatovesikulektomie

Ziel: Komplette Extirpation von Protata mit Samenblasen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion

Indikation: Lokal begrenztes Prostatakarzinom aller Risikogruppen und bei Progress während aktiver Überwachung

20

PCa – Operative Behandlung

METHODEN

- Radikale retropubische Prostatovesikulektomie
- Laparoskopische pelvine Lymphadenektomie und perineale totale Prostatovesikulektomie
- Laparoskopische intraperitoneale radikale Prostatovesikulektomie
- Laparoskopische extraperitoneale radikale Prostatovesikulektomie

21

Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen PCa.

Radikale Prostatektomie

- Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom.
- Patienten mit einem T3-PCa sollten über das gegenüber dem lokal begrenzten PCa erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlichen Maßnahmen (z.B. Hormontherapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.

22

PCa – Radikale Prostatektomie

Spätergebnisse nach RPE: Stadien T1 - T2

10-Jahres Patientenüberlebensrate → 84%

10-Jahres tumorfreie Überlebensrate → 76%

Probleme:
- großer operativer Eingriff
- 80% erektile Dysfunktion
- 10% Harninkontinenz
- 8% Blasenhalsstenosen

23

PCa – Radikale Prostatektomie

Spätkomplikationen nach RPE

Harninkontinenz	30 – 74 %
Erektionsstörungen	30 – 100 %
Harnröhrenverengungen	10 %
Nervenläsionen	25 %
Stuhlinkontinenz	18 %
Mastdarmverletzungen	11 %

24

PCa S3-Leitlinie

Nach radikaler Prostatovesikulektomie
im Stadium T3-T4
ist bei 50% dieser Patienten
eine adjuvante Hormon- und/oder
Strahlentherapie indiziert.

25

PCa S3-Leitlinie

Adjuvante Strahlentherapie nach RPE

1

Die adjuvante perkutane Strahlentherapie nach radikaler Prostatovesikulektomie sollte empfohlen werden, wenn der p.o. PSA-Wert nicht den Nullbereich (<0.03ng/ml) erreicht.

26

PCa S3-Leitlinie

Adjuvante Strahlentherapie nach RPE

2

- pT3 pN0 – Kapselpenetration
- pT3c pN0 – Infiltration von Samenblasen und Blasenhals
- pT2 – positive Absetzungsränder R1, R2

27

PCa S3-Leitlinie

Adjuvante Strahlen- und Hormontherapie nach RPE

3

Bei histologischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N1-N2) nach RPE ist neben der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie eine mindestens 3 Jahre dauernde Hormontherapie mit LH-RH-Analoga zu empfehlen.

28

PCa – Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine immer besser werdende Alternative zur operativen Behandlung

10-Jahres Patientenüberlebensrate → 74%!
10-Jahres tumorfreie Überlebensrate → 68%

Problem: PSA-Kontrolle

29

PCa – Strahlentherapie

Spätfolgen

- Potenzverlust 50 %
- Darmblutungen 15 %
- Strahlenschäden der Harnblase 3 %

30

PCa – Situation in der BRD (2009)

Bei 68% aller Patienten
(< 70 Jahre) mit lokalisiertem PCA
erfolgt die Radikaloperation.

WARUM ?

31

PCa – Situation

Hypothese: Heilung kann nur durch Organentfernung erreicht werden.

Fakten: 30% der Patienten werden durch Radikaloperation nicht geheilt.

Ursache: Mangelnde Kenntnisse der Tumorbiologie

32

Krebsregister Berlin-Brandenburg 2003 - 2005

PCa pT1 bis pT3

70 %	Radikaloperation
15 %	Bestrahlung
15 %	defensive Strategien (WW, AS, Hormontherapie)

Umdenken ist notwendig!

33

Warum so hohe Operationszahlen ?

- Unkenntnis
- D R G
- „Der gekaufte Patient" (Kopfpauschale, Fangprämie)

34

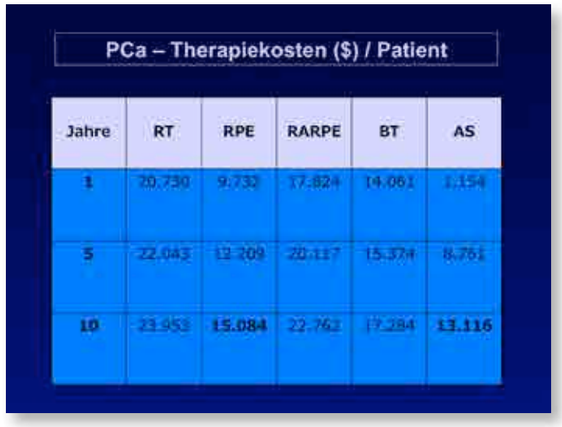
PCa S3-Leitlinie

Alternative Behandlungsmethoden

Nicht empfohlen werden:

- Hyperthermie
- HIFU
- Kryotherapie

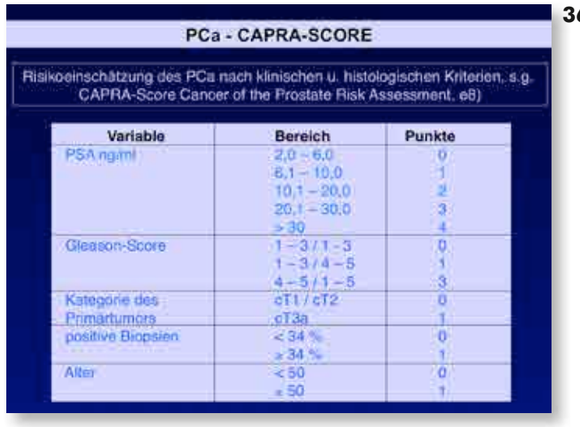
35



PCa – Therapiekosten ($) / Patient

Jahre	RT	RPE	RARPE	BT	AS
1	20.730	9.732	17.824	14.061	1.154
5	22.043	12.209	20.117	15.374	8.761
10	23.953	15.084	22.762	17.284	13.116

36



PCa - CAPRA-SCORE

Risikoeinschätzung des PCa nach klinischen u. histologischen Kriterien, s.g. CAPRA-Score Cancer of the Prostate Risk Assessment, e8)

Variable	Bereich	Punkte
PSA ng/ml	2,0 – 6,0	0
	6,1 – 10,0	1
	10,1 – 20,0	2
	20,1 – 30,0	3
	> 30	4
Gleason-Score	1 – 3 / 1 - 3	0
	1 – 3 / 4 – 5	1
	4 – 5 / 1 – 5	3
Kategorie des Primärtumors	cT1 / cT2	0
	cT3a	1
positive Biopsien	< 34 %	0
	≥ 34 %	1
Alter	< 50	0
	≥ 50	1

7. Strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms

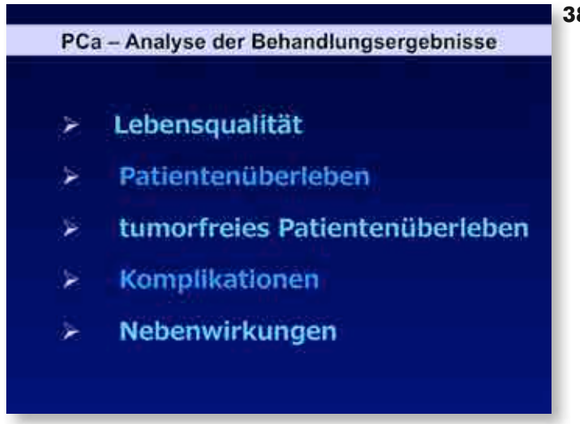
Dr. med. Matthias Lampe
Arzt für Strahlentherapie am Diagnostisch Therapeutischen Zentrum am Frankfurter Tor, Berlin

37

PCa - Neue Therapieempfehlungen

CAPRA-Punkte	Therapie
0 – 2	Aktive Überwachung
3 – 4	OP oder Bestrahlung
5 – 6	OP/Bestrahlung + Hormone
7 – 10	Hormontherapie

38



PCa – Analyse der Behandlungsergebnisse

- Lebensqualität
- Patientenüberleben
- tumorfreies Patientenüberleben
- Komplikationen
- Nebenwirkungen

01

Strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms

Hybridbildgebung in der modernen Strahlentherapie

Dr. med. Matthias Lampe
Berlin, 14. Mai 2014

02

Prostatakarzinome

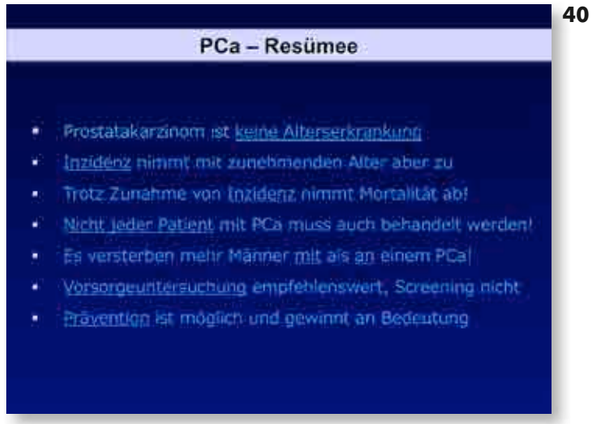
Neuerkrankungen:

2008 64.960*
Prog. 2014 70.100*

Hauptbehandlungsoptionen:
- Operation
- Strahlentherapie: Externe Bestrahlung / Brachytherapie

39

40



PCa – Resümee

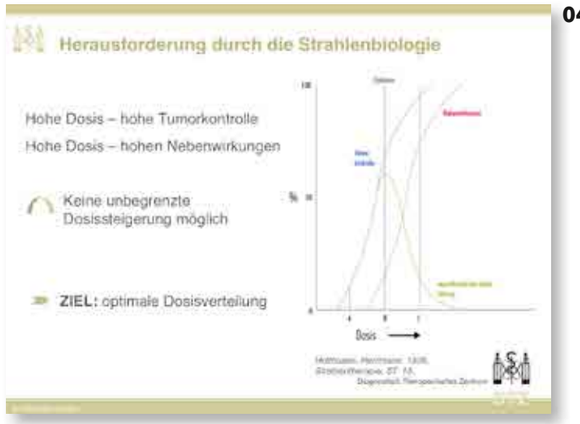
- Prostatakarzinom ist keine Alterserkrankung
- Inzidenz nimmt mit zunehmenden Alter aber zu
- Trotz Zunahme von Inzidenz nimmt Mortalität ab!
- Nicht jeder Patient mit PCa muss auch behandelt werden!
- Es versterben mehr Männer mit als an einem PCa!
- Vorsorgeuntersuchung empfehlenswert, Screening nicht
- Prävention ist möglich und gewinnt an Bedeutung

03

AGENDA

I. Herausforderungen an die Strahlenbiologie
II. Diagnostische Voraussetzungen
III. Biologisches Zielvolumenkonzept
IV. PET/CT in der Strahlentherapieplanung
IV. Ausblick

04



Herausforderung durch die Strahlenbiologie

Hohe Dosis – hohe Tumorkontrolle
Hohe Dosis – hohen Nebenwirkungen

Keine unbegrenzte Dosissteigerung möglich

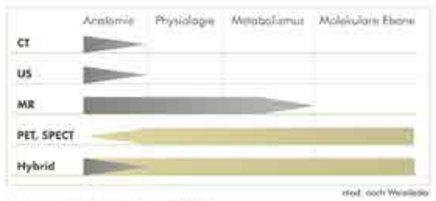
ZIEL: optimale Dosisverteilung

Dosis

05

Diagnostische Voraussetzungen

Biologisches Ziel: Lokoregionaler Nachweis der Krebszellen



06

Diagnostische Voraussetzungen

Metabolische Darstellung (PET)

- Darstellung des Tumors und der Lymphknoten (über reine morphologische Betrachtung nicht möglich)

➡ Darstellung der Tumorausbreitung

Morphologische Darstellung (CT)

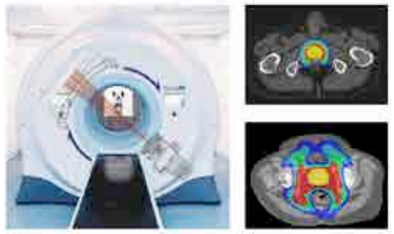
- Grobe Tumordarstellung, Lymphabflussgebiet
- Sichere Darstellung von Risikoorganen (Blase Darm, etc.) in der Umgebung des Erkrankungsherdes

➡ Grundlage der Dosisverteilung

07

Zielvolumenkonzept

Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie:



08

Zielvolumenkonzept

Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie:

Standard der **ICRU** sieht aktuell eine uniforme Dosisverteilung vor

Biologisches Zielvolumen Volumenkonzepte:
der Plan basiert auf der räumlichen Darstellung des Tumors und nutzt diese Information für eine individuell angepasste räumliche Dosisverteilung

➡ Durch moderne Technik kann die Strahlendosis heute nahezu beliebig verteilt werden (Dose Painting)

09

PET/CT-Bestrahlungsplanung

Ideale Planungsbasis unter folgenden Voraussetzungen:

- ➡ Reproduzierbare Patientenlagerung: Diagnostik = Therapie (Liege und Lagerungsposition)
- ➡ Personal
- ➡ Patienteninstruktion

Dies ist kaum mit unterschiedlichen Befundungs- und Behandlungsstandorten möglich. Die enge Vernetzung ist Voraussetzung für die Therapieoptimierung.

10

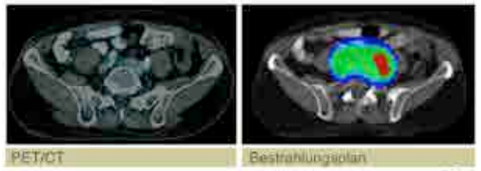
Therapieplanung mit PET/CT

Befund:

11

Therapieplanung mit PET/CT

Befund:



12

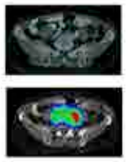
Therapieplanung mit PET/CT

Metabole Information der PET gibt Aufschluss über die Tumorausbreitung

Bessere Anpassung der Strahlentherapie hinsichtlich der Eskalation als auch der Schonung

Für spezielle Fragestellungen kann auch die MRT ergänzend als Informationsquelle genutzt werden (Fusion)

Die reine PET/MR ist keine Alternative, da die radiologische Information für die Bestrahlungsplanung notwendig ist



13

Verknüpfung

Moderne Technik erlaubt sichere Bestrahlung der LK

Moderne Hybridbildegung erlaubt tumorspezifische Darstellung

14

Verknüpfung

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

15

Verknüpfung

- ➡ Moderne Technik erlaubt sichere Bestrahlung der LK
- ➡ Moderne Hybridbildegung erlaubt tumorspezifische Darstellung
- ➡ Integration von molekularer Diagnostik in hochmoderne Strahlentherapie erlaubt sichere Intensivierung der Behandlung

16

Ausblick

Potenzial:

- ➡ Entwicklung spezieller Tracer mit spezifischerer räumlicher Auflösung (wie aktuell PSMA)
- ➡ Einblicke in den Tumorstoffwechsel (neben der Tumorverteilung)
- ➡ Verkürzte Bestrahlungskonzepte (Verringerung der Fraktionsanzahl)

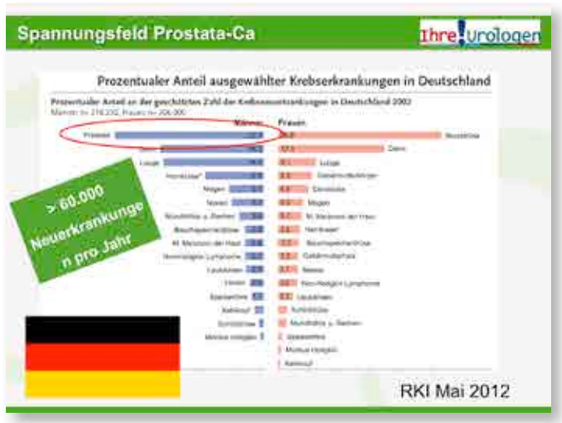
8. Fokale Brachytherapie – Vision und Realität

Dr. med. Frank Kahmann
Facharzt für Urologie und Spezialist für interstitielle Brachytherapie in der Urologischen Praxis im Klinikum Neukölln, Berlin

01

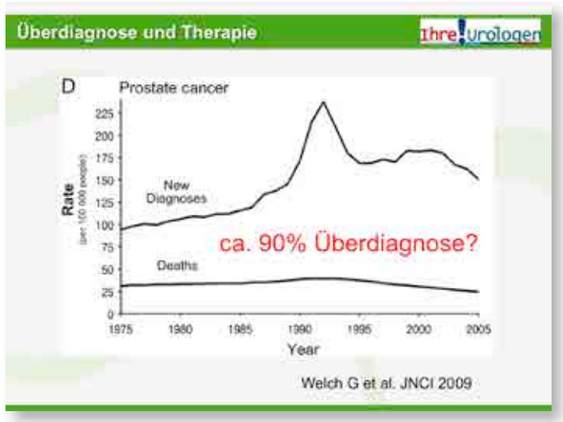
02

03



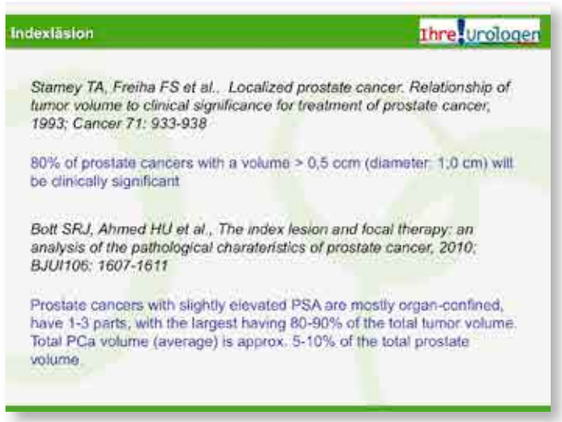
04

05

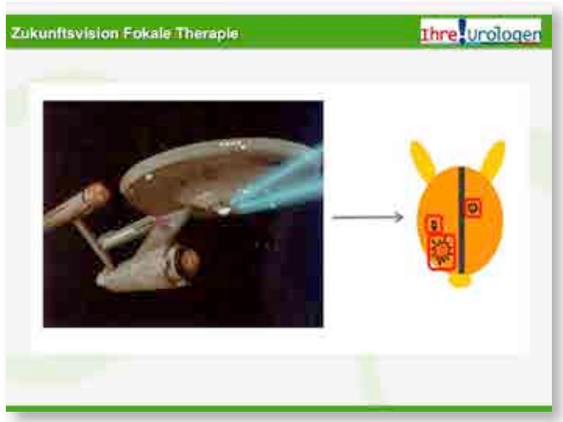


06

07



08



09

10

11

Patientenselektion fokale Therapie

TABLE 3 Consensus findings on patient selection for focal therapy

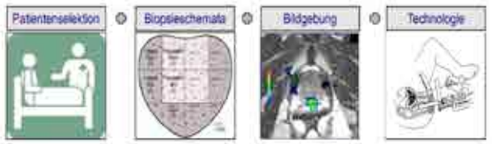
1. Life expectancy > 10 years
2. PSA ≤ 10 ng/ml
3. Multi-parametric (T1W/T2W, diffusion weighting, dynamic contrast enhancement ± spectroscopy) magnetic resonance imaging prior to biopsy
4. Bilateral template-guided prostate mapping biopsy with ≥ 6 mm sampling frame
5. Unilateral disease; lesion size ≤ 0.5 mL (approximately equates to maximum cancer length of 10 mm) with or without clinically insignificant disease in the contralateral side (cancer core length ≤ 3 mm)
6. Gleason score of index lesion 6–7 (3 + 4)
7. Tumour stage ≤ T2b
8. Prostate size ≤ 60 mL

12

Fokale Therapie

Ihre Urologen

Voraussetzung für die Etablierung der fokalen Therapie beim Prostata-Ca



13

Herkömmliche Biopsieverfahren

- Standardbiopsien finden unwichtige Tumorarten, übersehen jedoch sign. Tumoren
- klassifizieren signifikante Tumoren inkorrekt
- übersehen signifikante Tumoren

Tenejo SIU Vancouver 2013

14

Veränderte Anforderungen an Prostatabiopsie

- Die Anforderungen an Prostatabiopsie haben sich verändert:
  - von reiner Tumordetektion
  - zur Unterstützung im Patientenmanagement
  - durch genauere Charakterisierung des PCa
- Die Bewertung der Prostatabiopsie hat sich verändert:
  - Berücksichtigung individueller Risikofaktoren
  - Überwachung Therapie-spezifischer Ziele
- Ziel: Diagnose und "mapping" lediglich klin. sig. Tumoren
  ⇒ läsionsbasierte Behandlungsstrategien

⇨ Template-guided Biopsie
⇨ Image-guided Biopsie

Tenejo SIU Vancouver 2013

15

Moderne Biopsieverfahren

Warum Template-guided Biopsie?

Warum brauchen wir die Template-guided transperineale Biopsie?

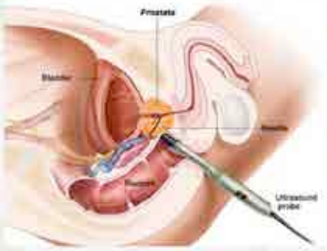
•Die systematische transrektale 12-Stanzenbiopsie bietet nur begrenzten Zugang zu anterioren und apikalen Bereichen und birgt das Risiko, Tumorareale zu übersehen

•Nicht genügend Informationen über Größe und Aggressivität der Tumore

16

Moderne Biopsieverfahren

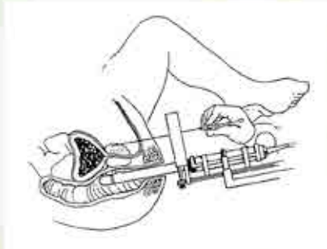
Warum Template-guided Biopsie?



17

Moderne Biopsieverfahren

Warum Template-guided Biopsie?



18

Fazit für die Praxis

- TRUS-gesteuerte 12-fach Biopsie stellt nicht alle Areale der Prostata dar
- Bereiche anterior und apikal werden nicht erreicht
- Information über komplette Prostata ist notwendig
  ⇨Template-guided Biopsie
  ⇨ Multiparametrisches MRT
  ⇨ Targeted biopsy image-guided

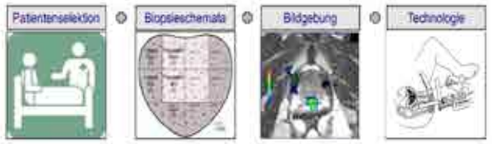
Notwendig für gezielte fokale Therapieansätze

19

Fokale Therapie

Ihre Urologen

Voraussetzung für die Etablierung der fokalen Therapie beim Prostata-Ca



20

Multiparametrisches MRT

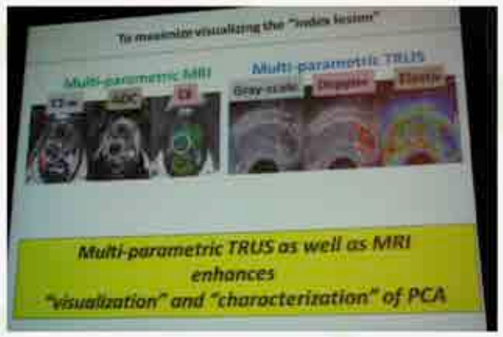
- Multiparametrisches MRT erhöht Genauigkeit durch Addition von funktionellen Parametern

• T2 gewichtet	Anatomie
• Diffusion-weighted image	Zelldichte
• Dynamic contrast enhancement	Perfusion
• Spectroscopy	Metabolismus

- Multiparametrischer TRUS:
- B-Bild, Doppler, Elastographie

21

Moderne Biopsieverfahren



22

Möglichkeiten der Bx nach MRT

Wie kann man MRT-positive Läsionen biopsieren?

•Visuelle Zielsuche

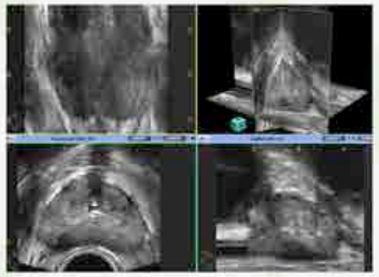
- Läsion wird vom Urologen im TRUS gesucht

•Software Fusion MRT-TRUS

•MRT-gesteuerte Biopsie im Gerät

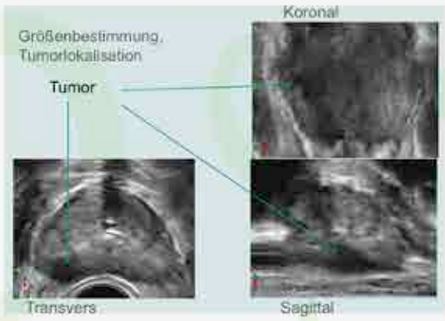
23

Targeted Biopsy mit Image Fusion



24

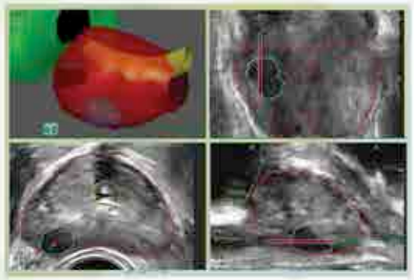
Targeted Biopsy mit Image Fusion



25

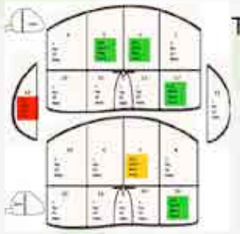
Targeted Biopsy mit Image Fusion

BiopSee®



26

Auswertung der targeted biopsy



Template-guided-Mapping
Biopsieprotokoll

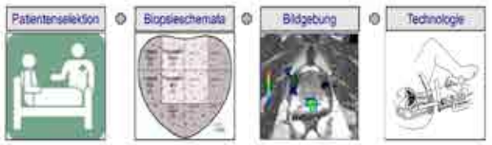
(modifizierte Barzell-Zonen)

27

Fokale Therapie

Ihre Urologen

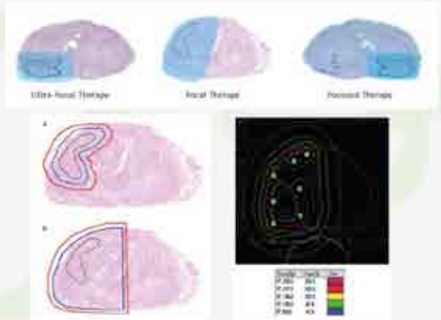
Voraussetzung für die Etablierung der fokalen Therapie beim Prostata-Ca



28

Fokale Therapie

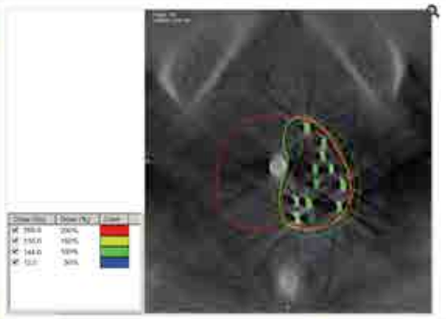
Ihre Urologen



29

Fokale Therapie

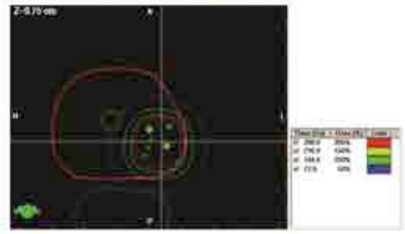
Ihre Urologen



30

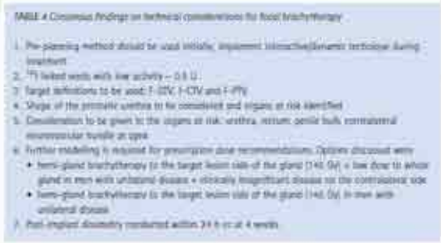
Fokale Therapie

Ihre Urologen



31

Technik der fokalen Therapie



32

Nachsorge der fokalen Therapie

33

Fazit für die Praxis

Fokale Therapie zur Vermeidung von Übertherapie
- Weniger Nebenwirkungen
- Vergleichbar gute Wirkung?

Voraussetzungen sind:
- Verbesserte Biopsietechniken
- Verbesserte Diagnostik

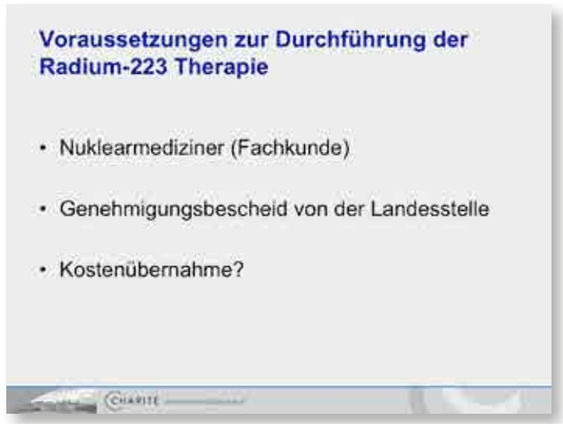
⇨ Studie zur fokalen Brachytherapie in Konzeption

9. ^{223}Ra-Dichlorid – Praktische Aspekte in der Patientenversorgung

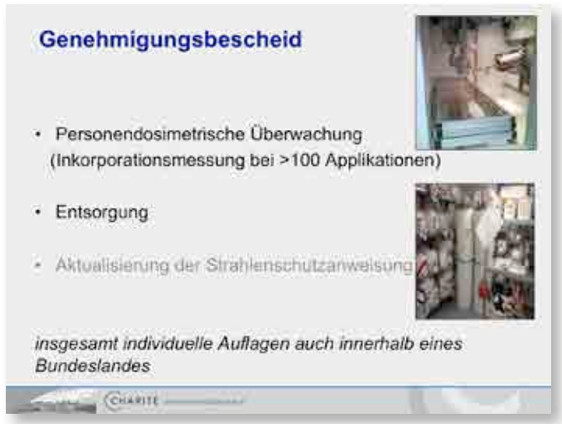
Dr. med. Marian Joppke
Prüfarzt der Alpharadinstudien am Charité Centrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsklinikum Berlin

01

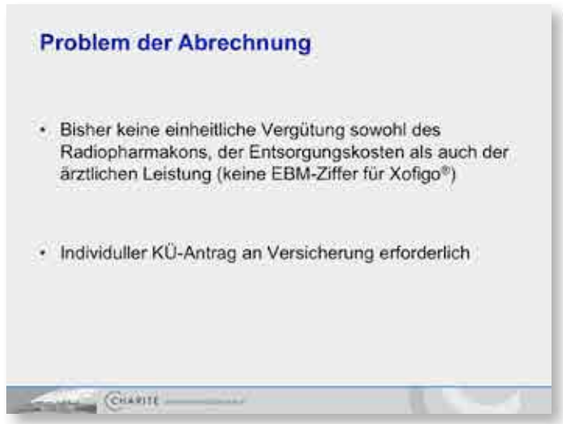
02



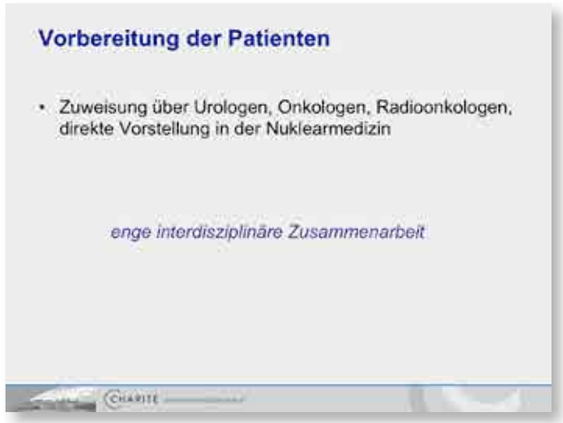
03



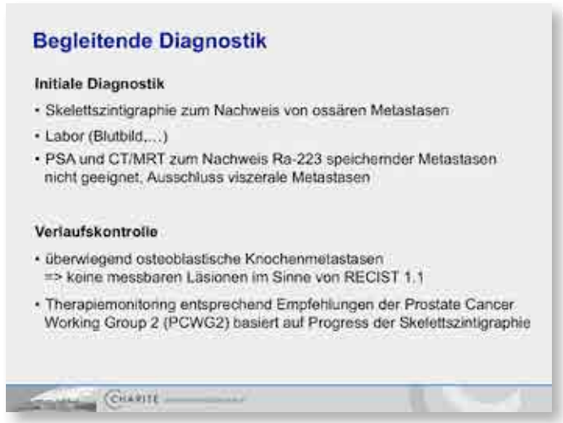
04



05



06



07

08

09

10

11

Theoretische Vorteile von Radium-223 Dichlorid

- Schnelle Aufnahme in Knochen und Knochenmetastasen
- Geringe Ganzkörper-Strahlenexposition aus Blutphase im Vergleich zu langer Retention im Knochen
- Vergleichsweise geringe Strahlenexposition des Knochenmarks auf Grund der kurzen Reichweite des Alpha-Strahlers
- hoher linearer Energietransfer => vermehrt Doppelstrangbrüche (irreparabel) im Vergleich zu Einzelstrangbrüchen bei ß-Strahlung

12

Eigene Ergebnisse

20 Patienten insgesamt

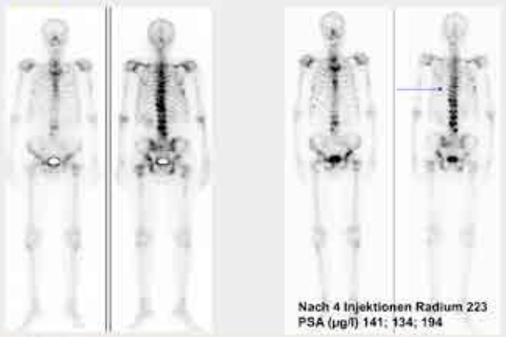
- 6 Patienten (BAY 88-8223/16216: **Radium-223-Studie**, Radium-223 Chloride in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients with Bone Metastasis)
- 14 Patienten (1-3. Injektion)
- 2 Patient mit leichter Schmerzreduktion, 2 Patienten mit Schmerzzunahme
- 5 Pat. mit vorübergehender Übelkeit (3 Emesis)
- Keine signifikanten BB-Veränderungen
- Keine Akutreaktionen während Injektion
- Keine anderweitigen Nebenwirkungen

10. ^{223}Ra-Dichlorid – eine neue Behandlungsoption für das kastrationsresistente Prostatakarzinom

- **Dr. med. Jörg Pinkert**
  Arzt für Nuklearmedizin, Medical Affairs Onkologie und Infektiologie,
  Bayer Vital GmbH, Leverkusen

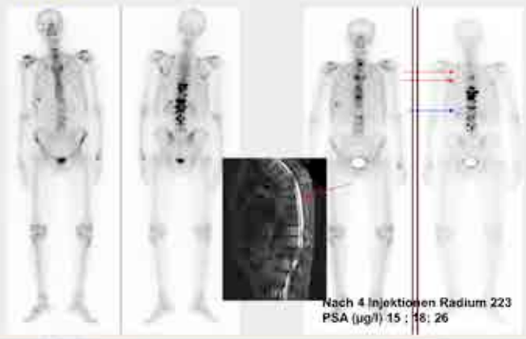
13

Fall I



14

Fall II

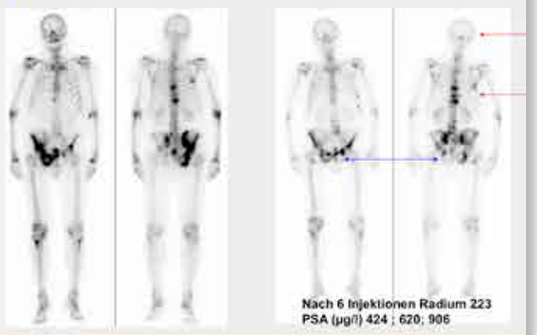


01

02

15

Fall III



16

Schlussfolgerungen

- Therapieeffekt vordergründig in Regionen, mit szintigraphisch stark erhöhtem Knochenstoffwechsel
- Eingeschränkter Therapieeffekt in Regionen mit gering vermehrtem Knochenmetabolismus (z.B. initiale ossäre Filiae)

03

Rationale für die Entwicklung von Ra-223

- Zielgerichtete Aufnahme von osteotrophen Radiopharmaka in maligne Knochenläsionen
  - Lawrence et al.: Radiology (1940) 35: 51-60 → ^{32}P-Phosphat
  - Pecher C.: Univ Calif Publ Pharmacol (1942) 2: 117–49 → ^{89}Sr-Chlorid
- Verringerung der Hämatotoxizität durch Verkürzung der Reichweite der Strahlung
  - Turner et al., Eur J Nucl Med (1989) 15: 784-95 → ^{153}Sm-EDTMP
  - Maxon et al., Radiology (1990) 176: 155-9 → ^{186}Re-HEDP
  - Atkins et al., J Nucl Med (1995) 36: 729-9 → ^{117m}Sn-DTPA
- Erhöhte Wirksamkeit bei verminderter Hämatotoxizität durch fraktionierte Therapie
  - Sinzinger et al., Eur J Nucl Med (2001) 28(Suppl): 1198 → ^{153}Sm-EDTMP
  - Palmedo et al., J Clin Oncol (2003) 21: 2869-75 → ^{186}Re-HEDP
  - Biersack et al., J Nucl Med (2011) 52: 1721-6

04

Radionuklide für das Prostata-Ca mit Knochenmetastasen

	ZA	t ½ (d)	max ZE (MeV)	Reichweite Gewebe (mm)	Relative Masse d. Partikel
Strontium-89*	β	50,5	1,46	5,5	1
Samarium-153*	β	1,9	0,81	2,5	1
Rhenium-186	β	3,8	1,07	4,5	1
Radium-223	α	11,4	27,78	<0,1	7300

Sr-89, Sm-153, Re-186: in bisherigen Studien ohne Überlebensvorteil

Goyal and Ashkanazaki, Cancer Letters 323, 2012

05

Erhöhter Knochenstoffwechsel in Knochenmetastasen bei Prostata-Ca

Zugrunde liegender Mechanismus:

Freigesetzte Faktoren aus den Tumorzellen stimulieren Aktivität der Osteoklasten 1 und Osteoblasten 2

Exzessive Bildung neuen Knochens 3 im Umfeld von Tumorzellverbänden führt zu Verminderter Knochenfestigkeit und potentiellen Wirbelkörperbrüchen

Osteoklastische 4 und Osteoblastische 5 Aktivität setzt Wachstumsfaktoren frei, die das Tumorzellwachstum und den Zyklus der Knochenresorption und abnormalen Knochenaufbaus aufrechterhalten

ALP, alkaline phosphatase; BMP, bone morphogenetic protein; CTXI, cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen; ET-1, endothelin 1; FGF, fibroblast growth factor; GF, growth factor; ICTP, C-terminal telopeptides of type I collagen; IGF, insulin-like growth factor; IL-6, interleukin 6; PINP, amino-terminal procollagen propeptides of type I collagen; PSA, prostate-specific antigen; PTHrP, parathyroid hormone-related protein; TGF-β, transforming growth factor β; uPA, urokinase plasminogen activator.

1. Gallagher, Cancer, 1997;80:1581. 2. Adams, Cancer 1997;80:1670. 3. Mundy, Cancer 1997;80:1546. 4. Boyce et al. Endocr Relat Cancer; 1995;6:333.

06

Einbau von Radium-223 in das Hydroxylapatit des Knochens (I)

- Hydroxylapatit ist die anorganische Hauptkomponente des Knochens
- Besteht hauptsächlich aus Kalzium und Phosphat ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$).
- Radium-223 wird als Kalzium-Analogon in Hydroxylapatit in neu gebildetem Knochen innerhalb von Knochenmetastasen und deren Randzonen eingelagert

1. Bruland Ø, et al. Clin Cancer Res. 2006;12:6250s-6257s. 2. Henriksen G, et al. Cancer Res. 2002;62:3120-3125.

11

Radium-223-dichlorid (III)

- Radium-223-dichlorid emittiert hauptsächlich α-Partikel
- $t_{½}$ = 11,43 Tage
- Anteile an der Gesamtenergie
  - 95,3% emittiert als α-Partikel
  - 3,6% emittiert als β-Partikel
  - 1,1% emittiert als γ- oder X-Strahlung

Zerfallskette von Radium-223[1]

1. Henriksen G, et al. Cancer Res 2002;62:3120-3125.

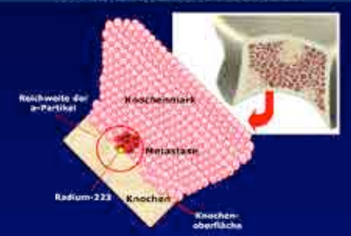
12

Vorteile von Radium-223-dichlorid

- Geringe Strahlenbelastung aus Blutphase im Vergleich zu langer Retention im Knochen
- Mehrere Alpha-Zerfälle in rascher Folge verbessern zusätzlich die Wirkung auf den Tumor im Verhältnis zur Mitbestrahlung des Knochenmarkes in der Durchblutungsphase
- Vergleichsweise geringe Strahlenexposition des Knochenmarkes auf Grund der kurzen Reichweite der Alpha-Strahlung
- Schnelle Aufnahme in die Knochenmetastasen
- Hauptsächliche Ausscheidung durch Exkretion über den Dünndarm

07

Anreicherung von Radium-223 in Knochenmetastasen



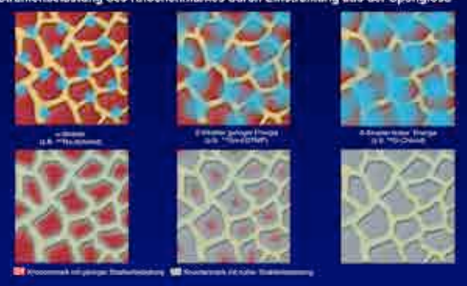
Hoher linearer Energietransfer bei kurzer Reichweite (2-10 Zelldurchmesser) ⟷ Lokalisierter zytotoxischer Effekt bei minimaler Schädigung des umgebenden Normalgewebes

1. Perez et al, Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007:103.

08

Strahlenbelastung im Knochenmark

Strahlenbelastung des Knochenmarkes durch Einstrahlung aus der Spongiosa*



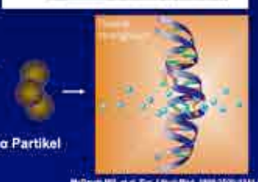
*schematische (nicht maßstabsgerechte) Darstellung der Knochenmarkdosiswerte nach Bouchet et al., J. Nucl Med (2000) 41: 682-687 und Hobbs et al., Phys Med Biol (2012) 57: 3287–3222

10

Radium-223 Dichlorid (I)

Radium-223:

- Alkalisches Erdmetall
- "Knochensucher" (Kalziumanalogon)
- α-Emitter (4 Alpha-Zerfälle mit Energien zwischen 5,0-7,4 MeV)
- $t_{½}$ = 11,4 Tage
- Hoher linearer Energietransfer
  - Weglänge <100 µm
  - Reichweite 2–10 Zelldurchmesser
  - Starker zelltötender Effekt
- Ausscheidung über den Dünndarm



McDevitt MR, et al. Eur J Nucl Med. 1999;26(9):1341-51.

10

Radium-223-dichlorid (II)

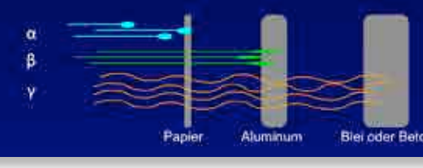
- Ra-223-dichlorid ist eine wässrige, sterile Lösung zur intravenösen Injektion
- 6 Injektionen werden mit jeweils 4 Wochen Abstand appliziert (6 x 50 kBq/kg KG; ein Pat. mit 70 kg erhält ca. 3,5 MBq pro Einzel-Dosis appliziert)

	Alpha	Beta
Relative particle mass	7000	1
Initial energy (MeV)	3-8	0.01-2.5
Range in tissue (µm)	40-90	50-5000
LET (KeV/µm)	60-230	0.015-0.4
Charge	+2	-1
Ion pairs/µm	2000-7000	5-20
DNA hits to kill cell	1-5	100-1000

13

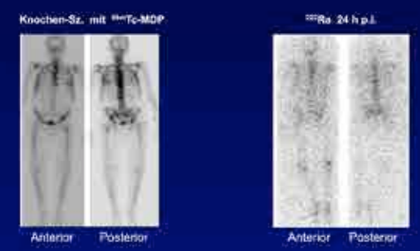
Radium-223 - Physikalische Vorteile

- Die physikalische HWZ von 11,43 Tagen erlaubt einen termingerechten Vertrieb, Zubereitung und Applikation
- Die ultra-kurze Reichweite der Alpha-Partikel benötigt nur minimale Abschirmungen
- Geringe Strahlenbelastung von Angehörigen und Pflegekräften erlaubt potentiell ambulante Therapie
- Emittierte γ-Strahlung ausreichend für übliche Messgeräte (Aktivimeter und Kontminatinsmessgeräte)



14

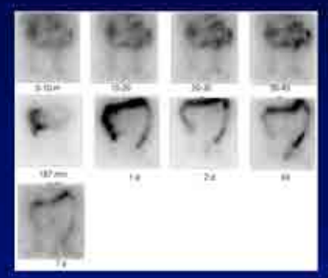
Bioverteilung von Radium-223-dichlorid (I)



Morris MJ, et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium 2010; Abstract 211

15

Bioverteilung von Radium-223-dichlorid (II)

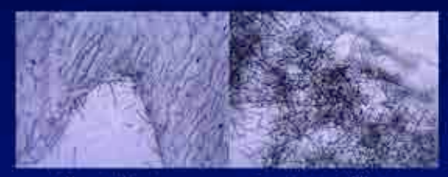


Morris MJ, et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium 2010; Abstract 211

16

Bioverteilung von Radium-223-dichlorid (III)

Mikroautoradiographie bei Hunden
Visualisierung der Alpha-Spuren im Knochen

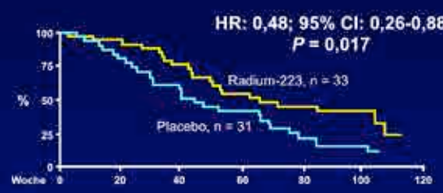


Normaler Knochen — Osteoblastische Metastase

Bruland Ø, et al. Clin Cancer Res. 2006;12:6250s-6257s.

17

Radium-223 verbessert das Gesamtüberleben in der Placebo-kontrollierten Phase II Studie bei CRPC



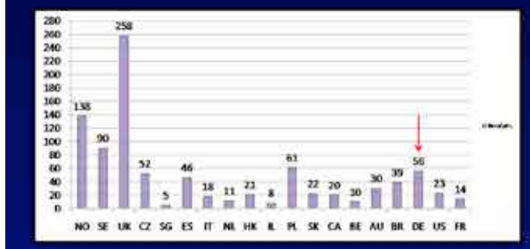
	Radium-223	Placebo	P Wert
PSA	–24%	+45%	0,002
Gesamt-ALP	–46%	+31%	< 0,0001
PINP	–62%	+38%	< 0,0001

	Radium-223	Placebo
AEs	155	174
SAEs	12	19

Nilsson et al., Lancet Oncol (2007) 8 587-594

18

ALSYMPCA: 921 randomisierte Patienten



23

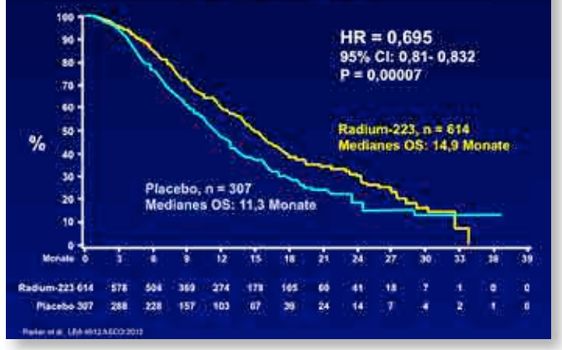
ALSYMPCA: Patientendemographie und Basiswerte (ITT N=921)

Parameter Median (Min, Max)	Radium-223 (N = 614)	Placebo (N = 307)
Hämoglobin, g/dl	12,2 (8,5-15,7)	12,1 (8,5-16,4)
Albumin, g/L	40 (24-53)	40 (23-50)
Gesamt-ALP, µg/l	211 (32-6431)	223 (29-4805)
LDH, U/l	315 (76-2171)	336 (132-3856)
PSA, µg/l	146 (3,8-6026)	173 (1,5-14500)
Derzeitige Bisphosphonatgabe Ja, N (%)	250 (40,7)	124 (40,4)
Docetaxelvorbehandlung Ja, N (%)	352 (57,3)	174 (56,7)

Parker et al. LBA-6012 ASCO 2013

24

ALSYMPCA - Aktualisierte Analyse Gesamtüberleben



Parker et al. LBA-6012 ASCO 2013

19

ALSYMPCA: Phase III Studiendesign (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer)

20

ALSYMPCA: Studienendpunkte

- **Primärer Endpunkt**
  - Gesamtüberleben (OS)
- **Sekundäre Endpunkte**
  - Zeit bis zum 1. SSE
  - Zeit bis zur Gesamt-ALP-Progression
  - Gesamt-ALP-Response
  - Gesamt ALP–Normalisierung
  - Zeit bis zur PSA-Progression
  - Sicherheit
  - Lebensqualität

25

ALSYMPCA - Aktualisierte Analyse Überlebensvorteil in Subgruppen

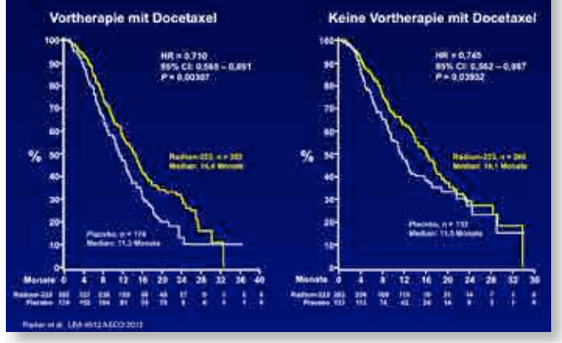
Variable	Subgroup	N	Hazard Ratio	HR	95% CI
Overall Survival		921		0.695	0.581–0.832
Total ALP #	< 220 U/L	517		0.825	0.635–1.072
	>= 220 U/L	404		0.619	0.486–0.788
Current Use of Bisphosphonates #	Yes	374		0.699	0.525–0.931
	No	547		0.736	0.587–0.923
Prior Use of Docetaxel #	Yes	525		0.710	0.565–0.891
	No	395		0.745	0.562–0.987
Baseline ECOG Status	0 or 1	801		0.675	0.555–0.821
	2 or Higher	118		0.829	0.499–1.351

Favors Radium-223 | Favors Placebo

Parker et al. LBA-6012 ASCO 2013

26

ALSYMPCA - Aktualisierte Analyse OS stratifiziert nach Docetaxel-Vortherapie



Parker et al. LBA-6012 ASCO 2013

21

ALSYMPCA - OS-Analysen

- **Geplante Interim-Analyse (IA)**
  - 314 Ereignisse bei 809 zum Zeitpunkt der IA randomisierten Patienten: Cut-off Oktober 2010
  - 3. Juni 2011: Das unabhängige Daten-Monitoring-Komitee (IDMC) empfahl, die Studie aufgrund eines signifikanten Vorteils der mit Ra-223-dichlorid behandelten Patienten vorzeitig zu beenden
- **Aktualisierte-Analyse**
  - 528 Ereignisse bei einer Gesamtzahl von 921 randomisierten Patienten
  - Aktualisierte Analyse veranlasst zum Cross Over der bislang mit Placebo behandelten Patienten: Cut-off Juli 2011

22

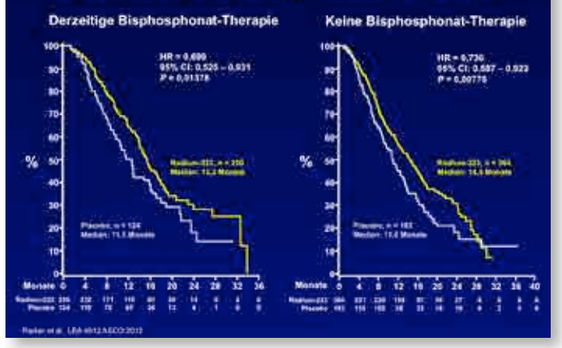
ALSYMPCA: Patientendemographie und Basiswerte (ITT N=921)

Parameter	Radium-223 N = 614	Placebo N = 307
Alter, Jahre Mittel	70,2	70,8
Rasse, N (%) Kaukasier	575 (94)	290 (95)
Baseline ECOG Wert, N (%) ≤ 1	536 (87)	265 (86)
2	76 (12)	40 (13)
Ausmaß der Erkrankung, N (%) < 6 Metastasen	100 (16)	38 (12)
6–20 Metastasen	262 (43)	147 (48)
> 20 Metastasen/Superscan	249 (41)	121 (40)
WHO Schmerztherapie-Stufe, Schmerzindex ≥ 2, N (%)	345 (56)	168 (55)

Parker et al. LBA-6012 ASCO 2013

27

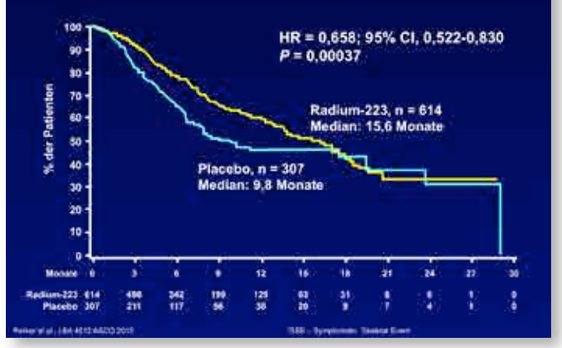
ALSYMPCA - Aktualisierte Analyse OS stratifiziert nach Bisphosphonat-Vortherapie



Parker et al. LBA-6012 ASCO 2013

28

ALSYMPCA - Aktualisierte Analyse Zeit bis zum ersten SSE*



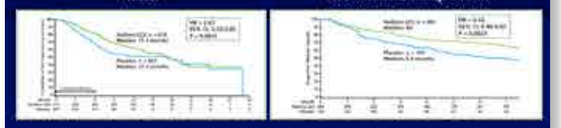
Parker et al. LBA-6012 ASCO 2013 *SSE = Symptomatic Skeletal Event

29

Radium-223 Zeit bis zum ersten SSE für Teilkomponenten

Zeit bis zum ersten SSE für Komponente "EBRT"

Zeit bis zum ersten SSE für Komponente "Rückenmarks-Kompression"

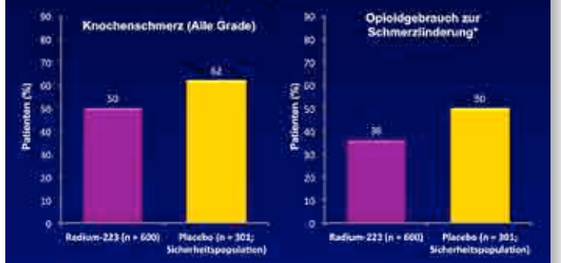


- Die Zahl der Patienten mit SSEs war in der Ra-223-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe niedriger
- Die Zeit bis zum ersten Ereignis war signifikant für die SSE Komponenten pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression und EBRT verzögert
- Die in ALSYMPCA als Ereignis gezählten Frakturen mussten klinisch relevant sein, nicht nur asymptomatische Kompressionsfrakturen

Nilsson et al. #6008 ASCO 2013

30

ALSYMPCA: Knochenschmerzen (als AE) und Opioidgebrauch

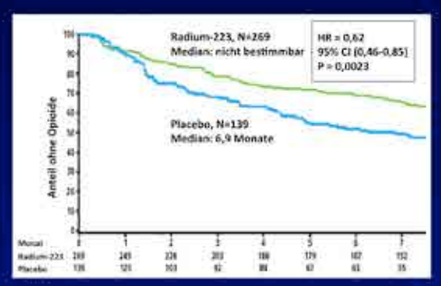


In der ALSYMPCA-Studie verminderte Radium-223-dichlorid Grad 3/4 Knochenschmerzen und den Gebrauch von Opioiden im Vergleich zu Placebo (21% vs 26%)

*Post hoc Analyse
Nilsson S. et al. Presented at ASCO GU 2013 #19

31

Radium-223: Zeit bis zum initialen Opioidgebrauch*

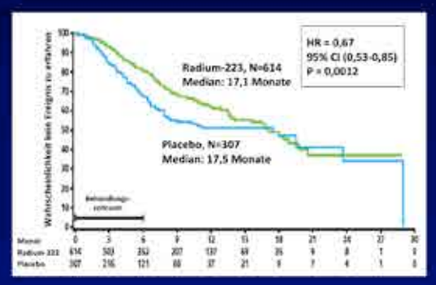


* Auswertung von Patienten ohne Opioidmedikation bei Randomisierung

Nilsson et al. #6008 ASCO 2013

32

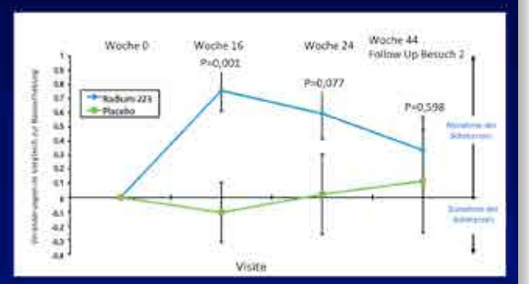
Radium-223: Zeit bis zur ersten externen Strahlentherapie (EBRT)



Nilsson et al. #6008 ASCO 2013

33

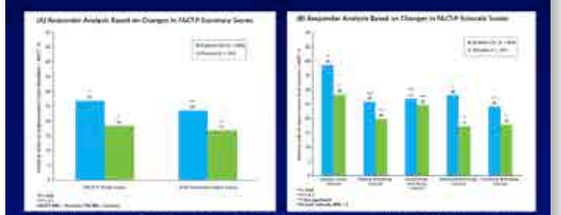
Radium-223: Mediane Veränderung der QOL (FACT-P Sub-Score zu Schmerzen)



Nilsson et al. #6008 ASCO 2013

34

Analyse der QOL-Responder basierend auf der Verbesserung im FACT-P Summen-Score (A) and Subscalen-Scores (B) in Woche 16 und/oder Woche 24

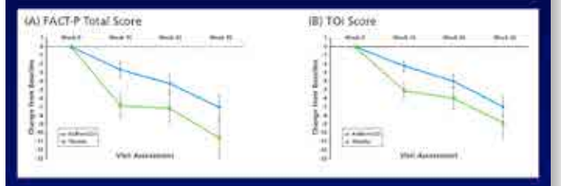


- Die Behandlung mit Ra-223 zeigt die Verbesserung im QOL gemessen mit dem FACT-P Gesamt-Score durch den höheren Anteil der Responder im Vergleich zu Placebo (27% vs. 18%, P = 0,024)
- Die Differenz im Responder-Anteil basierend auf dem TOI zeigt einen Trend zur Signifikanz

Parker C. et al., ESMO 2012, Ann Oncol (2012) 23 (Suppl 9): ix298

35

ALSYMPCA - Veränderungen des QOL-Mittelwertes basierend auf den Summen-Scores des FACT-P



Parker C. et al., ESMO 2012, Ann Oncol (2012) 23 (Suppl 9): ix298

36

ALSYMPCA - Aktualisierte Analyse

Zusammenfassung der Patienten mit unerwünschten Ereignissen: Sicherheitspopulation*

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (AEs), n (%)	Radium-223 n = 600	Placebo n = 301
AEs, alle Grade	558 (93)	290 (96)
AEs mit Grade 3 oder 4	339 (57)	188 (63)
Schwerwiegende AEs (SAEs)	281 (47)	181 (60)
Abbruch aufgrund AEs	99 (17)	62 (21)

*Die Sicherheitspopulation umfasst alle Patienten, welche mindestens 1 injektion erhalten

Parker C. et al., ASCO 2012 LBA4510

37

ALSYMPCA - Aktualisierte Analyse

Spektrum beobachteter AEs

Patienten mit AEs n, (%)	Alle Grade: Radium-223 n = 600	Alle Grade: Placebo n = 301	Grad 3 oder 4: Radium-223 n = 600	Grad 3 oder 4: Placebo n= 301
Hämatologisch				
Anämie	187 (31)	92 (31)	77 (13)	39 (13)
Neutropenie	30 (5)	3 (1)	13 (2)	2 (1)
Thrombozytopenie	69 (12)	17 (6)	38 (6)	6 (2)
Nicht-Hämatologisch				
Knochenschmerz	300 (50)	187 (62)	125 (21)	77 (26)
Diarrhoe	151 (25)	45 (15)	9 (2)	5 (2)
Nausea	213 (36)	104 (35)	10 (2)	5 (2)
Erbrechen	111 (19)	41 (14)	10 (2)	7 (2)
Obstipation	108 (18)	64 (21)	6 (1)	4 (1)

*Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, welche mindestens 1 Injektion erhalten

Parker C. et al. - ASCO 2012 LBA4510

38

Radium-223 – Ansprechen in der Bildgebung

Vor Einschluss in ALSYMPCA Studie

Nach 6 Injektionen von Radium-223 (50 kBq/kg) i.v.

1. Croke et al. BMJ Case Rep. 2012; Nov 1.

39

ALYSMPCA - Schlussfolgerungen

- Ra-223-dichlorid verlängert das Gesamtüberleben:
  - signifikant um 3,6 Monate im Vergleich zu Placebo P-Wert = 0,00007; HR = 0,695 (95% CI: 0,581–0,875) →30,5% Verringerung des Sterberisikos
  - erscheint gegenüber Placebo in allen untersuchten Subgruppen überlegen
- Ra-223-dichlorid verlängert die Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelett-Ereignis (SSE) signifikant um 5,8 Monate; P-Wert = 0,0001; HR = 0,64 (95% CI: 0,52–0,78)
- Radium-223 verbessert den Anteil des QOL-Ansprechens im Vergleich zu Placebo (27% vs. 18%; P < 0,05)
- Radium-223 erhält signifikant besser die Lebensqualität (QOL) im Vergleich zu Placebo (FACT-P Gesamt-Score; P = 0,006)
- Radium-223 ist klinisch gut verträglich

40

Zulassung für Ra-223-dichlorid

4.1 Anwendungsgebiete

Xofigo wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

11. Endoradiotherapie mit PSMA-Liganden

Prof. Dr. med. Uwe Haberkorn
Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Nuklearmedizin am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) sowie Ärztlicher Direktor der Abteilung Nuklearmedizin, Universität Heidelberg

01

Die Inhalte des Vortrages von Prof. Dr. med. Uwe Haberkorn können Sie in der Abteilung Nuklearmedizin an der Universität Heidelberg anfragen. Unter folgenden Adressdaten können Sie Kontakt aufnehmen:

E-Mail: Uwe_Haberkorn@med.uni-heidelberg.de
Telefon: 06221 56-7731
Fax: 06221 56-5473

„Als Glück definieren wir den (in der Regel vorübergehenden Zustand), bei dem sich die Wirklichkeit mit unseren Wünschen deckt."

Nikos Dimou

Impressum

Herausgeber:

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor
Nuklearmedizin · Strahlentherapie · Radiochemie

Prof. Dr. Wolfgang Mohnike, Dr. Hanno Stobbe, Irina Volkova,
Dr. Matthias Lampe, Dr. Hendrik Herm
Kadiner Straße 23
10243 Berlin

nuklearmedizin@berlin-dtz.de
www.berlin-dtz.de

Diese Broschüre ist eine Zusammenfassung des
12. medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums
„Patientenorientierte Tracer in der Diagnostik und
Therapie des Prostatakarzinoms – quo vadis?“
am 14. Mai 2014 in Berlin.

Redaktion, Layout und Satz
alesco.concepts
Atelierhaus Meinblau
Christinenstraße 18–19
10119 Berlin
info@alesco-concepts.de
www.alesco-concepts.de

Wir danken unseren Sponsoren.

Das 13. Berliner PET/CT-Symposium 2015

Wir freuen uns, Sie schon jetzt zu unserem 13. Berliner PET/CT-Symposium im kommenden Jahr einladen zu können. Am 6. Mai 2015 erwarten Sie wieder in der Französischen Friedrichstadtkirche am Gendarmenmarkt interessante Beiträge und angeregte Diskussionen.