

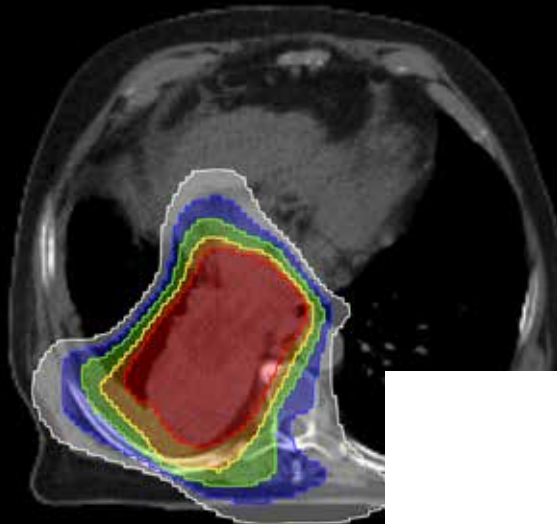
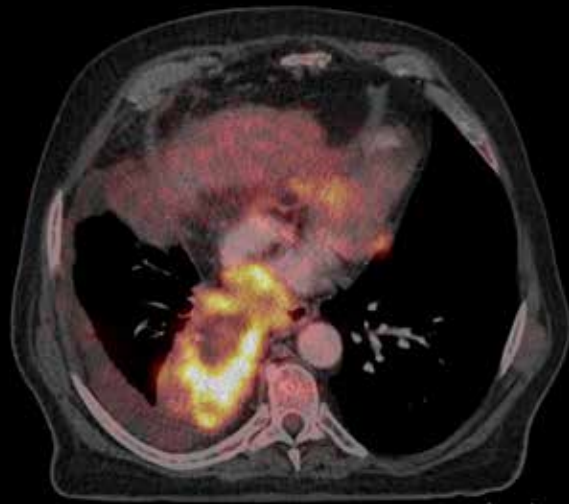
DOKUMENTATION

16. BERLINER PET/CT-SYMPOSIUM

16. MAI 2018 IN BERLIN

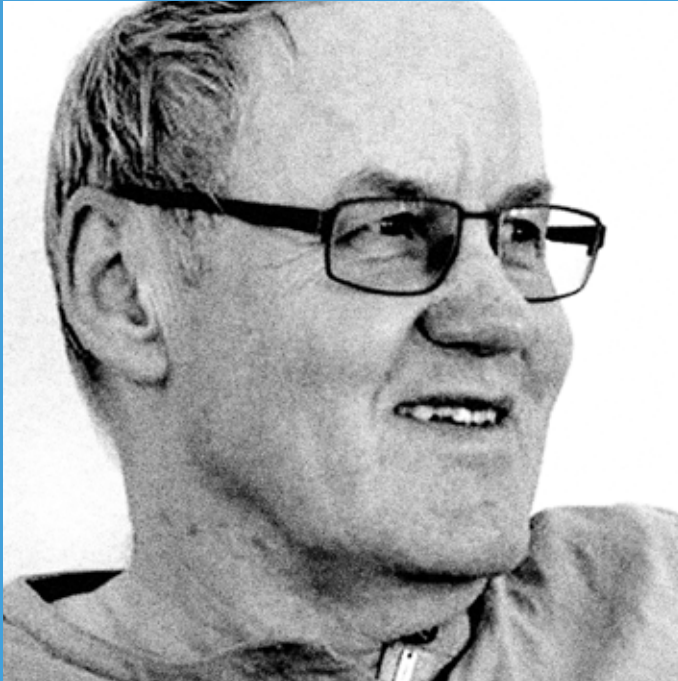
Die PET in der multimodalen Therapie:

Was wir haben, was wir
brauchen und was wir
erwarten können



Veranstalter





„Von allen Schleifen ist die
Warteschleife die längste.“

Siegfried Wache
(*1951, Luftfahrzeugtechniker)

VORWORT

Sehr geehrte Damen und Herren,

dieses Jahr wurde erstmals dem medizinisch-wissenschaftlichen Symposium ein anwenderorientierter Workshop vorangestellt. Diese ganztägige Konzeption rund um den Themenkomplex der PET-Bildgebung in der multimodalen Therapie wurde durchweg positiv aufgenommen.

Im Workshop wurden anhand konkreter Fallbeispiele die Möglichkeiten der PET/CT und PET/MR am DTZ Berlin vorgestellt. Außerdem wurde auf die GMP-gerechte Herstellung verschiedener Tracer eingegangen.

Im anschließenden Vortragsteil der Veranstaltung ging es nach einem Einführungsvortrag von Prof. Mohnike und einem Festvortrag von Dr. med. Michael de Ridder über ethische Fragestellungen in der ärztlichen Fürsorge um verschiedene therapeutische Ansätze und den Einfluss der PET/CT auf die Wahl des Behandlungsregimes sowie auf den Therapieerfolg.

Wir möchten den Workshopleitern und den Referenten unterschiedlichster Fachrichtungen unseren herzlichsten Dank aussprechen. Sie gewährten uns einen spannenden Einblick in den Stand der Wissenschaft und in die medizinische Praxis und haben die Ganztagesveranstaltung erst zu einem Erfolg gemacht.

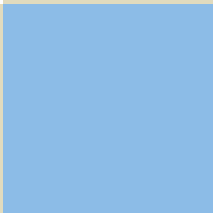
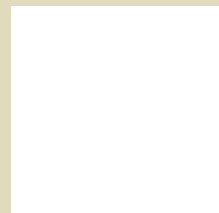
Auch den Sponsoren möchten wir erneut danken, ohne deren Engagement das PET/CT-Symposium in dieser Form nicht stattfinden könnte. Nicht zuletzt sind wir auch Dipl.-Inf.,

Dipl.-Pol. Jürgen Liminski erneut zum Dank verpflichtet, der seit der ersten Veranstaltung zuverlässig und eloquent durch diese führt.

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

Wir freuen uns, Sie bereits auf das kommende PET/CT-Symposium am 15. Mai 2019 hinweisen zu können. Wir begrüßen Sie dann wieder in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

Wolfgang Mohnike



REFERENTEN

Wir bedanken uns für die Mitwirkung folgender Referenten.*



Prof. Dr. W. Mohnike



Dr. M. de Ridder



E. Strömquist



Dr. H. Stobbe



Dr. M. Lampe



Prof. Dr. M. Pross



Prof. Dr. H. Ahmadzadehfard, MSc



Prof. Dr. B. J. Krause



Prof. Dr. W. Barthleen



Prof. Dr. J. Ricke



Dipl.-Inf., Dipl.-Pol. J. Liminski

*Reihenfolge der Referenten gemäß Programm



INHALT

1	W. Mohnike:	20 Jahre PET/CT – Eine medizinische Innovation in der Warteschleife?	Seite 06
2	M. de Ridder:	Der Patient im Mittelpunkt: Der kranke Mensch im Spannungsfeld von Selbstbestimmung und ärztlicher Fürsorgepflicht	Seite 12
3	E. Strömqvist:	Cyclotron-based ^{68}Ga Production	Seite 15
4	H. Stobbe:	^{18}F -Tyrosin-PET zur therapieentscheidenden Diagnostik neuroonkologischer Erkrankungen	Seite 20
5	M. Lampe:	Strahlentherapie nach PET beim Ösophaguskarzinom – Oder: Alles eine Frage der Subgruppe	Seite 27
6	M. Pross:	Welchen Stellenwert hat die PET-Diagnostik in der Indikationsstellung zur operativen Therapie des Ösophaguskarzinoms?	Seite 36
7	B. J. Krause:	PET/CT vor, unter oder nach Therapie des Mammakarzinoms? Therapiesteuerung mittels gezieltem Einsatz der Hybridbildgebung	Seite 39
8	W. Barthlen:	OP nach Bildern: Bedeutung der ^{18}F -DOPA-PET/MR in der kurativen Behandlung des kongenitalen Hyperinsulinismus	Seite 48
9	M. Lampe:	Strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms – Hybridbildgebung in der modernen Strahlentherapie	Seite 55
10	H. Ahmadzadehfar:	Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms mit ^{223}Ra und ^{177}Lu -PSMA	Seite 60
11	J. Ricke:	Die interventionelle Toolbox	Seite 68
	Impressum		Seite 75
	Ausblick auf 2018		Rückseite

20 Jahre PET/CT – Eine medizinische Innovation in der Warteschleife?

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike

*Initiator der PET/CT-Symposiumsreihe, Ärztlicher Leiter des DTZ Berlin
sowie stellv. Vorsitzender des PET e.V., Berlin*



01



20 Jahre PET/CT –

Eine medizinische Innovation in der Warteschleife?

Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike
Berlin, 16.05.2018

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



02



① Entwicklungen

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



03



20 Jahre PET/CT: Die Innovation entwickelt sich



1998

PET/CT



2018

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



04

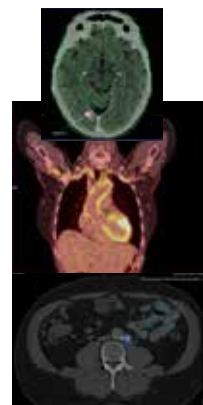


Von Kopf bis Fuß

^{18}F -Tyrosin PET/CT
eines Hirntumors

^{18}F -FDG-PET/CT
einer Takayasu-Arteriitis

^{18}F -PSMA-PET/CT
eines Prostatakarzinoms



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



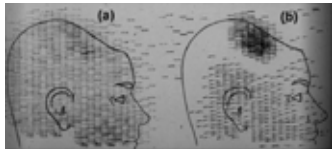
05



So fing alles an ...

1950er

Erster PET-Scan zur Detektion von Hirntumoren



Brownell and Sweet 1953

1990er

Idee der Kombination von PET und CT (Townsend, Nutt et al.)

1998

Installation des ersten PET/CT-Prototyps (University of Pittsburgh)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



PET-Technik

1997

2017

90

Aufnahmezeit (in min)

5

7

Auflösung (in mm)

2

25

NEC (in kcps)

> 500

⇒ Zahlreiche weitere Parameter (Anzahl der Ringe, Time of flight etc.) bestimmen die Leistungsfähigkeit der PET

⇒ Parallel zur PET-Entwicklung fand auch eine Weiterentwicklung der in PET/CT-Geräten verbauten CT-Technik statt

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



07



Tracer

Entwicklung spezifischer Tracer

für Tumoren, die sich nur schwer mit dem Standardtracer ^{18}F -FDG darstellen lassen

1. ^{18}F -Cholin
2. ^{68}Ga -PSMA
3. ^{18}F -PSMA



Prostatakarzinom

Entwicklung von Tracern, die mit verschiedenen Radionukliden markiert werden können und so für **Diagnostik und Therapie** geeignet sind (Theranostik)

1. Diagnostik: ^{68}Ga -PSMA, ^{18}F -PSMA
2. Therapie: ^{177}Lu -PSMA

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Tracer

Fragestellung	Diagnostik	Therapie
Schilddrüse	^{131}I -Szintigraphie	^{131}I -Radioiodtherapie
Neuroendokrine Tumoren	^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT	^{177}Lu -DOTATOC-Radionuklidtherapie
Prostatakarzinom	^{68}Ga - ^{18}F -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)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum

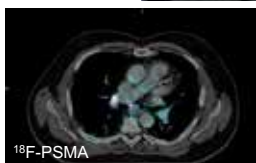
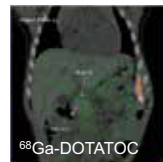
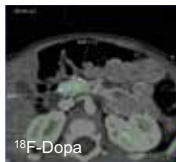


09



Tracer

^{18}F -FET, ^{18}F -Dopa, ^{68}Ga -DOTATOC, $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Wie spiegelt sich die verbesserte Medizintechnik und Radiopharmazie nach 20 Jahren im Versorgungsalltag wider?

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



10

11



Einfluss der PET/CT auf therapeutisches Vorgehen

Datenlage tumorartunabhängig

Autoren	Titel	Jahr
Facey et al.	Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography in selected cancers	2007
Hillner et al.	Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer [...]	2008
Pinilla et al.	Integrated FDG PET/CT: Utility and Applications in Clinical Oncology	2008
Almuhaidib et al.	¹⁸ F-FDG PET/CT Imaging in Oncology	2013
Subramaniam et al.	Impact on Patient Management of [¹⁸ F]-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography (PET) Used for Cancer Diagnosis [...]	2016

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



12



Einfluss der PET/CT auf therapeutisches Vorgehen

Datenlage am Beispiel des Prostatakarzinoms

Änderung des (radio)therapeutischen Managements aufgrund der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET		
Autoren	Jahr	Änderung in %
Habl G, Sauter K, Schiller K et al. Prostate 77: 920–927	2017	46,3
Schiller K, Sauter K, Dewes S et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 44: 1656–1662	2017	45,2
Blumel C, Linke F, Herrmann K et al. Ejnm Res 6: 78	2016	42,2
Dewes S, Schiller K, Sauter K et al. Radiat Oncol 11: 73	2016	33,3
Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 43: 34–41	2016	50,9
Shakespeare TP Radiat Oncol. doi: 10.1186/s13014-015-0548-8	2015	59,0

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



13



Versorgungssituation im GKV-Sektor

2002

Negativvotum des Bundesausschusses für PET

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2002 beschlossen, die Anlage B der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1989 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert am 3. Mai 2001 (BAnz. S. 18 422) wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt:

39. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



14



Versorgungssituation im GKV-Sektor

2007/08

Positives GBA-Votum **Lungenkrebs** (NSCLC, SCLC, Lungenrundherd)

Keine EBM-Ziffer, aber Erstattungsanspruch

2010

Positives GBA-Votum bestimmte **maligne Lymphome**

2016

Bei Lungenkrebs und malignem Lymphom Leistung erstmals über den EBM abrechenbar

Erstmals EBM-Ziffern für die PET/CT

2017

Positives G-BA-Votum bestimmte **Kopf-Hals-Tumoren**

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



15



Häufigste Tumorerkrankungen 2014

(Stand 06.12.17, RKI)

PET/CT-Indikationen in Abhängigkeit ihrer Häufigkeit und Dringlichkeit			
Tumorentität	Männer (in %)	Frauen (in %)	EBM-Ziffer
Brustkrebs	0,2	30,5	/
Prostatakrebs	23,0	/	/
Darmkrebs	13,3	12,3	/
Lungenkrebs	13,9	8,5	01.01.16

⇒ Dringender Bedarf an PET/CT-Diagnostik bei den häufigsten Tumorlokalisationen

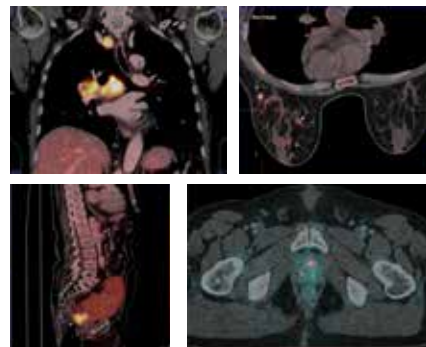
Diagnostisch Therapieisches Zentrum



16



Häufigste Tumorlokalisationen



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



17



Versorgungssituation im Vergleich

Europa

PET für die meisten Krebsarten im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen in vielen Ländern (z. B. PL, GB, F, NL, I)

USA

Medicare/Medicaid Erstattung zur Initial Treatment Strategy (alle Krebsarten) und Subsequent Treatment Strategy (10 Krebsarten)

Deutschland

EBM-Ziffer beim Bronchialkarzinom, Hodgkin-Lymphom und Kopf-Hals-Tumor

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



18



20 Jahre PET/CT – Innovation in der Warteschleife?

Wann sollte eine Innovation Eingang in die Regelversorgung finden?

John Naisbitt, Zukunftsforscher:

„Ich denke, wir sollten jedes Mal, wenn eine neue Technologie in unser Leben eingeführt wird, ein paar Fragen stellen.“

Beispiel:

Was wird verbessert, wenn wir das machen?

Was würde verringert?

Und was würde ersetzt?“

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



19



20 Jahre PET/CT – Innovation in der Warteschleife?

Was wird verbessert?

Was würde verringert?

Was würde ersetzt?

Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit

Überlegenheit der Hybridbildgebung gegenüber rein anatomischen oder molekularen Verfahren, insbesondere bei der Feststellung von Rezidiven

Therapieansprechen

Stoffwechseländerungen ergeben sich vor anatomischen Veränderungen
⇒ Feststellen des Therapieansprechen mittels PET/CT bereits nach 1–2 Zyklen Chemotherapie möglich (early response)

Therapiesteuerung

Zahlreiche Studien bescheinigen bedeutsame Änderungsraten, wenn die PET/CT vor Therapie einbezogen wird (Therapiewechsel oder Änderung der Behandlungseinstellungen hinsichtlich Medikament, Dosis etc.)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



20



20 Jahre PET/CT – Innovation in der Warteschleife?

Was wird verbessert?

Was würde verringert?

Was würde ersetzt?

Anzahl Untersuchungen

Ganzkörper-PET/CT kann Vielzahl konventioneller Staging-Untersuchungen minimieren bzw. ersetzen (zusätzlich Zeitersparnis)

Strahlenbelastung

– *Diagnostische:* Verminderung bei substitutivem Einsatz der PET/CT
– *Therapeutische:* Reduzierung von Strahlendosis und Strahlenfeld durch präzises Erkennen des aktiven Tumorgewebes (biological target)

Nicht effektive/wirksame Therapien

– *Operationen:* Reduzierung der Zahl an OPs, die sich im Nachhinein als überflüssig erweisen (z. B. Thorax-OP, Mastektomien)
– *Chemotherapie:* Verzicht auf Fortsetzung, wenn bereits ausreichend oder nicht effektiv (Verringerung Toxizität)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



21



20 Jahre PET/CT – Innovation in der Warteschleife?

Was wird verbessert?

Was würde verringert?

Was würde ersetzt?

Anzahl Untersuchungen

Ganzkörper-PET/CT kann Vielzahl konventioneller Staging-Untersuchungen minimieren bzw. ersetzen (zusätzlich Zeitersparnis)

Kurativer/palliativer Ansatz

PET/CT-induzierte Therapieänderung kann einen geplanten kurativen Ansatz durch eine dem Krankheitsstadium tatsächlich entsprechende palliative Behandlung ersetzen

Kosten

PET/CT kann andere kostenaufwändige Diagnoseverfahren, damit auch unnötige Therapien ersetzen und so Kosten einsparen

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



22



Zwischenfazit

Technik

PET/CT-Technik wurde immer weiter verfeinert für ein klares, schnelles Bild der Krankheit

Tracer

Zusätzlich zum generischen PET-Tracer wurden für bestimmte Entitäten indikationsspezifische Tracer entwickelt

Literatur

Vielzahl an indikationsunabhängigen und indikationsbezogenen Studien arbeitet Nutzen der PET/CT heraus

Erstattung

Die Erstattung erfolgt streng indikationsbezogen und berücksichtigt bisher nicht die drei wichtigsten Tumorentitäten

⇒ Aufgrund des dringenden Bedarfs an PET/CT werden zunehmend Sonderwege geschaffen

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



23



② Sonderwege

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



24



Verträge zur integrierten Versorgung

- § 140 SGB V: Verträge zur integrierten Versorgung

Krankenkassen können Verträge über eine verschiedene Leistungssektoren übergreifende Versorgung der Versicherten oder eine interdisziplinär-fachübergreifende Versorgung abschließen.

- Punktuelle Abhilfe bis zu einer Aufnahme der PET in den Erstattungskatalog der GKV

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



25



Einzelfallprüfung

- Antrag auf Kostenübernahme für seltene Erkrankungen und Härtefälle, für die es aufgrund des rechtlichen Rahmens keine Erstattung gibt

⇒ Eine ineffiziente Mengenausweitung ist hier aufgrund der geringen Fallzahl und der sicheren Eingangsdiagnose in keiner Weise zu befürchten

- **Voraussetzungen:**
 - Behandlung durch Vertragsarzt (kassenärztliche Zulassung)
 - Antragstellung vor Behandlungsbeginn

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



26



Erprobungsstudien

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

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

- Vom G-BA bisher beschlossene Erprobungsthemen
 - Rezidivierendes kolorektales Karzinom
 - Malignes Melanom
 - Ösophaguskarzinom
 - Malignes Lymphom

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



27



Erprobungsstudien

- Kosten für die PET/CT-Untersuchung zu Lasten der GKV
- Studienbedingte Kosten zu Lasten der Geräteindustrie
- **ABER:** Kostenzusage in unbekannter Höhe in einem zeitlich nicht definiertem Rahmen
- **FOLGE:** Seit Inkrafttreten des GKV-Versorgungsstrukturgesetzes am 01.01.2012 ist bisher noch keine Erprobungsstudie zustande gekommen

(Anm.: Im April 2018 wurde von GE Healthcare ein erster Antrag auf Erprobung eingereicht, der in einem zu diesem Zweck gegründeten Konsortium abgestimmt wurde)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



28



Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung

- § 116b SGB V:

Diagnostik und Behandlung komplexer, schwer therapierbarer Krankheiten, die eine spezielle Qualifikation der Behandler, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und eine besondere Ausstattung erfordern.

Vorteile

- Feste Preise außerhalb der Gesamtvergütung nach dem EBM
- Keine Mengenbegrenzung

Nachteile

- Hoher Aufwand an Qualitätssicherung
- Hohe Anforderungen an Organisation und Kooperationen

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



29

Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung

- 2013** G-BA schafft Sonderweg: Inkrafttreten der ASV-Richtlinie
- 2014** Konkretisierung der ASV-Richtlinie für Tumoren des Gastrointestinaltrakts
- 2015** Konkretisierung der ASV-Richtlinie für gynäkologische Tumoren
- 2018** Ergänzung der Anlage 1.1a onkologische Erkrankungen der ASV-Richtlinie um Tumorgruppe 3: urologische Tumoren
- ...

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



30

ASV – PET/CT-Indikationen

Gastrointestinale Tumoren und Tumoren der Bauchhöhle

Erkrankungsschlüssel: 1A0100

Patienten mit:

- Ösophagus-Karzinom zur Detektion von Fernmetastasen
- resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie
- Schilddrüsenkarzinom

Gynäkologische Tumoren

Erkrankungsschlüssel: 1A0200

Patienten mit:

- Ovarialkarzinom im Rezidiv oder V.a. Progression zur Therapiesteuerung

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



31

ASV – PET/CT-Indikationen

Urologische Tumoren

⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT

Lokalisiertes Prostatakarzinom

- PSA-Rezidiv nach RPE oder alleiniger Bestrahlung, falls die Lokalisation des Rezidivs durch eine MRT des Beckens nicht möglich war

¹⁸F-FDG-PET/CT

Seminom

- Nach Chemotherapie bei Residuen von > 3 cm

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



32

ASV – Abrechnung

- **Pseudo-GOP 88500** über KV unter Angabe der ASV-Teamnummer
- ⇒ Abrechnung nach GOÄ mit 1,2-fachem Satz
- ⇒ Regelung der Sachkostenabrechnung über EBM-Abschnitt VII, Punkt 6.2.3

Beispielabrechnung PET mit Sachkosten

Leistung	GOP-Ziffer	GOÄ-Ziffer	Einzelbetrag in EUR	Steigerungssatz bzw. Anzahl	Betrag in EUR
PET ¹					
PET	88500	5489	437,15	1,2	524,58
Ganzkörper-Szintigraphie	88500	5431	131,15	1,2	157,38
Sachkosten (¹⁸ F-FDG)	88500	/	330,84	/	330,84

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



33

Resümee

1. Die PET/CT ist ein nach 20 Jahren optimiertes und etabliertes Verfahren zur Krebsdiagnostik.
2. Es stehen inzwischen neben ¹⁸F-FDG auch tumorspezifische Tracer zur Verfügung.

Problem:

- Keine Erstattung für die Mehrzahl der wichtigen Indikationen (drei Indikationen in 20 Jahren)
- Eigens vom G-BA geschaffene Sonderwege sind sehr aufwändig und stellen demzufolge nur eine punktuelle Abhilfe dar.

Folge:

Kein routinemäßiger Einsatz entsprechend dem internationalen Stand und der Datenlage bei GKV-Patienten.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



34



„Von allen Schleifen ist die Warteschleife die längste.“

Siegfried Wache
(*1951, Luftfahrzeugtechniker)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



FESTVORTRAG: Der Patient im Mittelpunkt: Der kranke Mensch im Spannungsfeld von Selbstbestimmung und ärztlicher Fürsorgepflicht

Dr. med. Michael de Ridder

Autor und ehemaliger Leiter der Rettungsstelle des Vivantes Klinikums Am Urban, Berlin



Die 48-jährige Frau S. erleidet beim Treppensteigen erstmals eine plötzliche, kurzdauernde Bewusstlosigkeit und wird vom Rettungsdienst in eine Klinik eingeliefert. Sie hat eine Kopfprellung, gibt jedoch geordnet Auskunft und berichtet über eine seit vielen Jahren bekannte, unbehandelte Anämie. Eine Blutabnahme ergibt einen Hb-Wert (Blutfarbstoffgehalt) von 3,8, was etwa einem Viertel der Sauerstoffträger einer gesunden Frau ihres Alters entspricht. Damit ist die Ursache des Kollapses der Patientin eindeutig geklärt, der Arzt stellt eine stationäre Aufnahmeindikation, doch die Patientin lehnt ab. Trotz eingehender Aufklärung über die Risiken einer Entlassung bleibt Frau S. bei ihrem Entschluss. Ein Psychiater bestätigt die Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit der Patientin. Sie wird „auf ihren Wunsch und gegen dringenden ärztlichen Rat“ entlassen. Wie auch immer man diese Entscheidung bewerten mag – sie war selbstbestimmt und rechtlich unanfechtbar.

Selbstbestimmung, oftmals gleichgesetzt mit Autonomie, ist gemäß unserem Verfassungsverständnis als substantielles Element menschlicher Würde zu begreifen. Selbstbestimmung, verstanden als die Freiheit, über den eigenen Lebensentwurf und seinen Vollzug zu entscheiden, soweit die Rechte Dritter nicht verletzt werden, ist zu einem Schlüsselbegriff moderner Gesellschaften geworden, der seit

langem schon weit in bioethische Diskurse wie auch in die praktische Medizin hineinreicht.

Vom mündigen Bürger zum mündigen Patienten war es ein nur folgerichtiger, ja geradezu zwingender Schritt. Er nötigte die Ärzteschaft dazu, dem Patienten auf Augenhöhe zu begegnen und ihn im Rahmen des „informed consent“ (informierte Zustimmung) in die Lage zu versetzen, selbstbestimmte Entscheidungen zu treffen, mit allen Untiefen und Klippen, die sie beinhalten: Denn Autonomie im Rechtssinn und Autonomie im Fähigkeitssinn stehen in einem heiklen Verhältnis zueinander. „Imperfekte Autonomie“, wie der Rechtswissenschaftler Chr. Katzenmeier zutreffend bemerkt, macht die Einbeziehung einer Ethik ärztlicher Fürsorge unabdingbar, freilich nicht um überkommene Modelle von ärztlichem Paternalismus wiederzubeleben, sondern im Sinne differenzierter Beratung und Aufklärung, eingebettet in empathischen Zuspruch.

Der hohe normative Stellenwert der Patientenautonomie mag manchem heute selbstverständlich erscheinen. Indes stellt sie eine Errungenschaft dar, die wir eher der Judikatur verdanken als der Ärzteschaft. Nicht sie war es, die diesen Paradigmenwechsel initiiert und vollzogen hat; vielmehr waren und sind es mutige anwaltliche

Initiativen und Richter des BGH, die bestehendes, im Grundgesetz niedergelegtes Recht erkannt und ihm zur Geltung verholfen haben, ohne das letztlich auch die erfreuliche Ausweitung der Palliativmedizin und der Hospizbewegung in unserem Land nicht denkbar ist.

Bedeutung und Anerkennung des Prinzips der Selbstbestimmung wurden zusätzlich getriggert durch den rasanten medizinischen Fortschritt, der in der Mitte des vorigen Jahrhunderts einsetzte: Reanimation, Dialyse, künstliche Ernährung und Beatmung, Transplantationsmedizin und Herzschrittmacher haben Leben und Sterben in zuvor nie gekannter Weise manipulierbar gemacht. Deren ebenso weitreichende wie komplexe ethische und medico-legale Implikationen durften weder den Willen des Patienten und seine individuellen Präferenzen noch die Problematik der Ausgestaltung ärztlicherseits indizierten Handelns, zumal in aussichtsloser Krankheit, außeracht lassen. Seitdem bildet das Verhältnis von ärztlichem Auftrag und Autonomie des Patienten eine, ja vielleicht die Schlüsselkontroverse in Medizin und Bioethik.

Diese Kontroverse ist keineswegs neu. Vielmehr fällt das Reichsgericht schon 1894 jenes berühmte Urteil, das den ärztlichen Heileingriff erstmals als tatbestandsmäßige Körperverletzung qualifizierte und damit jede ärztliche Behandlung von der Einwilligung des Patienten abhängig machte. Eine noch weitergehende, die Selbstbestimmung des Patienten betreffende Klarstellung nahm der Bundesgerichtshof 1957 vor: Ein Kranker darf selbst dann einen Heileingriff ablehnen, wenn er durch diesen von einem lebensbedrohlichen Leiden befreit würde.

Indes ignorierte die Ärzteschaft über viele Jahrzehnte den Einwilligungsvorbehalt des Patienten. Vielmehr regierte die ärztliche „Heilgewalt“ im Gewand des sogenannten „benevolent Paternalismus“ (wohlmeinende Väterlichkeit) das Arzt-Patient-Verhältnis bis in die jüngste Zeit. Und kaum ein Kranker wagte es, gegen das, was der Arzt für angezeigt hielt, aufzubegehren.

Heute ist die Rechtslage eindeutig klargestellt: Die ärztliche Fürsorgepflicht ist dem Willen des Patienten grundsätzlich nachgeordnet, womit die Asymmetrie des Verhältnisses von Arzt und Patient korrigiert wurde. Indes, Menschen handeln stets nicht allein nach den Vorgaben des Gesetzgebers, sondern innerhalb konkreter individueller und sozialer Rahmenbedingungen: Grundkonditionen

aufseiten des Patienten sind Angst, Ambivalenz und Unwissenheit, aufseiten des Arztes ökonomischer Druck, Ressourcenknappheit, nicht selten Überforderung und nicht zuletzt die Verfolgung von Eigeninteressen. Dass das Recht auch von den wahren Aufgaben ablenken, ja geradezu pervertiert werden kann, verdeutlicht beispielsweise die ärztliche Aufklärungspflicht, die im klinischen Routinebetrieb allzu oft zu einer Maßnahme verkommt, die eher der rechtlichen Absicherung des Arztes dient und einen Patienten zurücklässt, der eher verstört als aufgeklärt ist.

Auszugehen ist heute von einer weithin akzeptierten „liberalen Standardauffassung“ von Patientenautonomie. Dabei wird Autonomie als ein sich in einer einzelnen Handlung manifestierendes Vermögen verstanden, das allein prozedural, d.h. ausschließlich über das Verfahren der Entscheidungsfindung definiert ist. Autonomie (und der Respekt vor ihr) ist also nicht von deren Inhalten abhängig zu machen, vielmehr ist sie inhaltsneutral. Anders formuliert: eine Entscheidung mag Außenstehenden, etwa dem Arzt, noch so bizarr, unvernünftig und jeder ärztlichen Rationalität zuwiderlaufend erscheinen – ob sie selbstbestimmt getroffen wurde oder nicht ist allein davon abhängig, wie sie zustande gekommen ist bzw. welche strukturellen Merkmale der Entscheidungsprozess und die mentale Verfassung des Entscheidungsträgers aufweisen. Dabei werden in medizinethischen Kontexten die prozeduralen Kriterien eher niedrig angesetzt, um nur in Ausnahmefällen Entscheidungen anzweifeln zu können, d.h.: Die Entscheidung muss (im Großen und Ganzen) wohl erwogen sein, es sollen (nicht müssen!) die nötigen Informationen aufgenommen und verstanden worden sein und letztlich muss bei ihrem Zustandekommen eine irgendwie geartete Zwangssituation ausgeschlossen sein. Zu welchem Resultat dann der entscheidende Mensch kommt, ist allein seine Sache.

Autonomie macht nur dann Sinn, wenn sie – ärztlicherseits – respektiert wird. Noch heute gilt vielen Ärzten der Respekt allein dem Abwehrrecht des Patienten gegen jede Form seiner Instrumentalisierung oder Bevormundung. Doch dieser Respekt ist – und das ist entscheidend – nicht allein als „negative“ Verpflichtung auszulegen, vielmehr beinhaltet Respekt vor der Patientenautonomie für den Arzt auch und gerade eine „positive“ Verpflichtung, eine, so ließe sich sagen, Bringschuld dem Patienten gegenüber.

>>

Ärzte sollten nicht allein angemessen informieren und aufklären; sie haben darüber hinaus die Pflicht, den Patienten in seinem Entscheidungsprozess aktiv zu unterstützen und den Patienten zur Wahrnehmung seiner Autonomie zu befähigen: Sie haben sich auch als „Geburtshelfer“ der Patientenautonomie zu begreifen

und in diesem Sinne das Gespräch mit dem Patienten zu suchen! Die Autonomie des Patienten zu respektieren ist eben nicht gleichzusetzen mit bloßer Nichteinmischung in die Willensbildung des Patienten und weitaus mehr als bloßer Antipaternalismus.

Diese sogenannte Bringschuld muss heute mehr denn je zum Teil ärztlicher Fürsorgepflicht werden; zumal überbordende Informationen zu Gesundheitsfragen im Internet, ein exponentiell sich entwickelnder medizinischer Fortschritt, das Angebot immer neuer Therapieoptionen sowie die zunehmende Verrechtlichung der Medizin den Ärzten keineswegs den informierten und aufgeklärten Patienten beschert haben. Vielmehr sind Orientierungslosigkeit, Verstärkung und Misstrauen in die Medizin weit verbreitet, was einem Verlust an Autonomiebefähigung des Patienten gleichkommt.

Der Auftrag des Arztes zur „Selbstermächtigung“ des Patienten ist niedergelegt in der „Charta zur ärztlichen Berufsethik“, die den nach Inhalt und Formulierung veralteten Hippokratischen Eid abgelöst hat. Die Charta wurde 2002 international von zahlreichen Ärzteorganisationen formuliert und verpflichtet den Arzt gleich in ihrem ersten Absatz dazu, „den Interessen des Patienten zu dienen ... und diese darin zu unterstützen, sich zu informieren und sachgerechte Entscheidungen über ihre Behandlung zu treffen.“

Damit wird – trotz des Vorranges der Patientenautonomie – keineswegs grenzenlosen Forderungen des Patienten stattgegeben. Er darf zwar ausnahmslos jede ärztliche Behandlung untersagen, jedoch nur Behandlungen fordern, die ärztlicherseits indiziert sind. Auch Aspekte der Gerechtigkeit und Ressourcenlage können die Patientenautonomie einschränken.

Gegen das oben skizzierte „Standardverständnis“ von Autonomie werden allerdings Einwände erhoben, die sich unter dem Begriff „relationaler Autonomie“ zusammenfassen lassen:

So fordern manche Kritiker eine sogenannte „Befähigungspflicht“ des Patienten: Zwischen Arzt und Patient sei das gemeinsame

Erörtern gesundheitlicher Ziele und medizinischer Optionen unabdingbar, bevor eine Entscheidung tatsächlich autonom genannt werden dürfe. Einige Experten wenden ein, dass eine autonome Entscheidung nicht auf einem Mangel an Selbstvertrauen beruhen dürfe; unerlässlich für Autonomie sei ein elementares Zutrauen in eigene Verlässlichkeit und eigene Fähigkeiten. Verschiedene Philosophen und Ethiker führen an, dass das, was wir für unser individuelles Selbst halten, tatsächlich ein soziales Konstrukt, d.h. Ausdruck einer sozialen Identität ist, was konkret bedeuten würde, auch Angehörige und Freunde des Patienten als Mitentscheidende vor einer ärztlichen Behandlung einzubeziehen.

Derartige Einwände geben zwar – auch nach Einschätzung führender Bioethiker wie der Münsteraner Bioethikerin Bettina Schöne-Seiffert – durchaus Anlass zur Reflexion darüber, was Autonomie ihrem Wesen nach ist und wie sie zustande kommt. Doch zielen sie letztlich nicht auf eine substantielle Revision des Standardmodells von Autonomie, die als ein Individualrecht unantastbar ist.

Es bleibt ein entscheidendes Dilemma: Das gravierendste Hindernis dafür, dass der Patient seine Selbstbestimmung wahrnimmt, liegt in der Krankheit selbst. Die mit ihr einhergehenden Hoffnungen und Ängste, Symptome und Leidenszustände erschweren oder verhindern allzu oft – zumal dann, wenn das Gehirn mitbetroffen ist – eine authentische und nachhaltige Willens- und Urteilsbildung des Kranken und lassen seine Behandler und Angehörigen ratlos zurück; umso mehr dann, wenn mündliche Willensbekundungen aus gesunden Tagen oder eine Patientenverfügung für den Fall anhaltender Einwilligungsunfähigkeit nicht existieren.

Letztlich scheuen nicht wenige Patienten, ihre Selbstbestimmung auch wahrzunehmen. Nicht allein der Arzt hat dem Patienten gegenüber eine Bringschuld; auch der Patient hat, wenn auch keine rechtliche, so doch eine moralische Verpflichtung, Entscheidungsverantwortung für sich zu übernehmen, das heißt den Dialog mit sich selbst, seinem Arzt und seinen Angehörigen zu suchen, bevor er denn eine Entscheidung trifft, die möglicherweise unumkehrbar ist. Fazit: Richtig verstandene Selbstbestimmung bleibt ohne Dialog ein Fragment.

<<

Cyclotron-based ^{68}Ga Production

Erik Strömqvist

General Manager Cyclotrons, GE Healthcare, Uppsala, Sweden



01



Cyclotron-based ^{68}Ga Production

May 16, 2018 Presented by Erik Strömqvist, GEHC
Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

02

Outline

- Trends in ^{68}Ga
- Generator-based ^{68}Ga supply
- PETtrace ^{68}Ga liquid target
- FASTlab production of $[\text{}^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$
- Cyclotron ^{68}Ga – What's next?

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 2

03

Trends in ^{68}Ga



Berlin ^{68}Ga Update

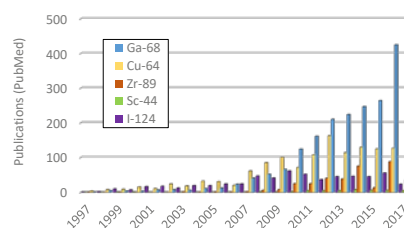
Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 3

04

What's "hot" in the literature? PubMed Search Results

PubMed (June 2017) - search terms: ^{68}Ga ; Ga-^{68} ; ^{68}Ga ; Gallium- 68 *

Berlin ^{68}Ga Update

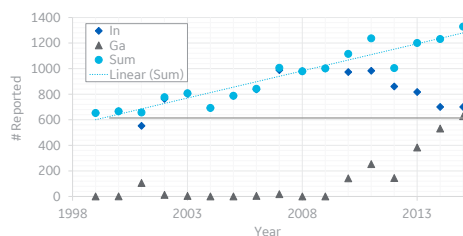
Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 4

05

Clinical use of ^{68}Ga in Sweden

Procedures using ^{68}Ga and ^{111}In from 1999-2015 (Swedish Radiation Safety Authority, SSM)

Berlin ^{68}Ga Update

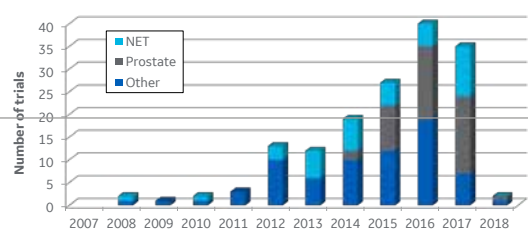
Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 5

06

of ^{68}Ga trials starting per year

clinicaltrials.gov (December 2017) - search terms: ^{68}Ga /Ga68/ ^{68}Ga Gallium/ ^{68}Ga

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 6

07

Why is ^{68}Ga attractive?

- Theranostic approach/pairing (e.g. ^{177}Lu)
- Positron emitter/good decay characteristics:
 $t_{1/2} = 67.7 \text{ min}$; $\beta^+_{\text{mean}} = 829 \text{ keV}$; $\beta^+ = 89\%$; $\gamma = 1077 \text{ keV}$ (3.2%)
- Potential for kit-based formulation
- Applications: NET, Prostate, ...
- Generator accessibility – kick-started its use

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 7

08

Generator-based ^{68}Ga supply

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 8

09

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator

- Current price ~\$30-60k, with long (~9-18 month) lead-times
- A 9 month old 50 mCi generator will only yield ~15 mCi ^{68}Ga *
- Generators are not meeting growing ^{68}Ga demands
- A significant increase to ^{68}Ga production is a challenge

*Assuming 60% elution efficiency

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 9

10

PETtrace ^{68}Ga liquid target

Berlin ^{68}Ga Update

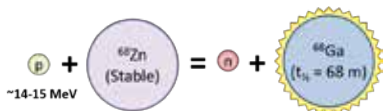
Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 10

11

Cyclotron production overview

- Produce ^{68}Ga only when you need it
- Supply of ^{68}Ga is not depleting due to parent ^{68}Ge decay
- Production is via the $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ reaction
- Liquid (ease of workflow) vs. Solid (higher yield)



Cyclotron: Bulk of output is ^{68}Zn . Need to isolate ^{68}Ga



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 11

12

PETtrace ^{68}Ga Liquid Target



- **Production capacity:**
Exceeds generator based gallium production
>100 mCi (3.7 GBq) of ^{68}Ga @ EOB for a 1 hour irradiation
~\$80-90 ^{68}Zn /production
- **Product structure:**
Gallium-68 target system
Use FASTlab Developer platform for purification and labelling

PETtrace
Cost efficient Gallium-68 solution



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 12

13

Liquid target workflow



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 13

14

FASTlab production of $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 14

15

FASTlab production of $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$

- Bulk of target output is ^{68}Zn
- Use of FASTlab Developer Platform to isolate $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$
- Two-column setup is used for:
 - (i) removing the ^{68}Zn
 - (ii) decreasing the HCl in the final eluate
- Includes online column conditioning



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 15

16

Using the FASTlab developer platform

Column conditioning online; Activity in hand <30 min from EOB; Adequate space remaining for on-cassette labelling



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 16

17

FASTlab optimization underway

Example of 3 consecutive productions:



Parameter/QC Test	Value
Irradiation conditions	14 MeV/60 min/30 μ A
Total ^{68}Ga at EOB	4.4 ± 0.1 GBq (120 ± 4 mCi)
$[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$ in hand @ 30 min post EOB	2.5 ± 0.1 GBq (68 ± 4 mCi)
Activity concentration @ 30 min post EOB	0.89 ± 0.07 GBq/mL (24 ± 2 mCi/mL)
Radiochemical yield	$77 \pm 2\%$
Half-life	67.6 ± 0.2 min
pH	0.5
Iron/zinc	Each <10 μg /GBq

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 17

18

Cyclotron ^{68}Ga – what's next?Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 18

19

Generator vs. Liquid vs. Solid – A need for all 3? Yes!

- **Generator:** Remote locations w/o proximity to cyclotron
- **Liquid (cyclotron):** Research and non-research sites with low-to-moderate use
- **Solid (cyclotron):** Research and non-research sites with extraordinarily high use, or, planned distribution

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 19

20

Feasibility beyond liquid PETtrace ^{68}Ga ?

	PETtrace	MINItrace	GENTrace
LIQUID	 Launched June 2017 "68Ga Liquid"	EARLY feasibility studies underway	Not feasible
SOLID	General purpose target available	First prototype solid target tested	For future consideration

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 20

21

Feasibility beyond liquid PETtrace ^{68}Ga ?

	PETtrace	MINItrace	GENTrace
LIQUID	 Launched June 2017 "68Ga Liquid"	EARLY feasibility studies underway	Not feasible
SOLID	General purpose target available	First prototype solid target tested	For future consideration

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 21

22

Feasibility beyond liquid PETtrace ^{68}Ga ?

	PETtrace	MINItrace	GENTrace
LIQUID	 Launched June 2017 "68Ga Liquid"	EARLY feasibility studies underway	Not feasible
SOLID	General purpose target available	First prototype solid target tested	For future consideration

Berlin ^{68}Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 22

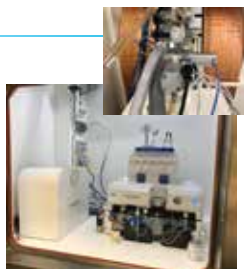
23

Work in progress
(⁶⁸Ga)

General purpose PETtrace target system

ARTMS (Vancouver, Canada)

- General purpose solid target system
 - 130 μ A (target material dependent)
- Use of FASTlab Developer for target processing
- First unit installed in Denmark, 2017 (⁶⁴Cu tested).
- Second system - Switzerland (⁶⁸Ga specific)
- Feasibility testing with ⁶⁸Ga production underway



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

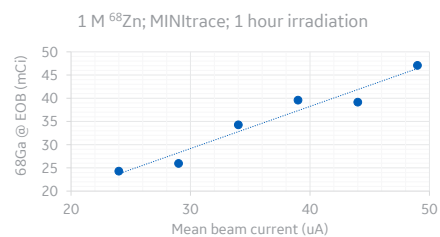
May 15, 2018 23

24

Work in progress

Feasibility tests on MINitrace (liquid)

Target yield only. No chemical processing.



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 24

25

Thank you for your attention



Berlin 68Ga Update

Confidential. Not to be copied, distributed, or reproduced without prior approval.

May 15, 2018 25

^{18}F -Tyrosin-PET zur therapieentscheidenden Diagnostik neuroonkologischer Erkrankungen

Dr. med. Hanno Stobbe

Facharzt für Radiologie, DTZ Berlin



01



^{18}F -Tyrosin-PET zur therapieentscheidenden Diagnostik neuroonkologischer Erkrankungen

Berlin, 16. Mai 2018

Hanno Stobbe

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



02



Übersicht

Tumoren des ZNS

Probleme der Diagnostik

Aminosäuren als Tracer

Indikationen

Zusammenfassung

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum

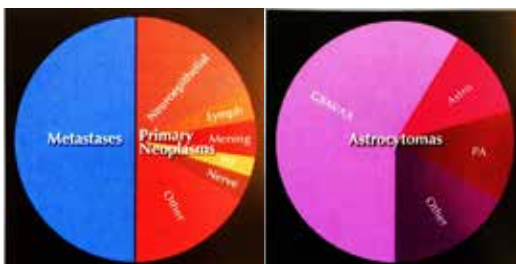


03



Tumoren des ZNS

Primäre und sekundäre Tumoren des ZNS:
Häufigkeitsverteilung beim Erwachsenen



Osborn AG, Diagnostic Imaging. Brain. 2nd ed. 2010

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



04



Tumoren des ZNS

Primäre Tumoren des ZNS:

7040 Neuerkrankungen/Jahr/Dtl.
(2% aller Krebserkrankungen)

Häufigste primäre Hirntumore:
(Erwachsene)

Gliome, Meningeome

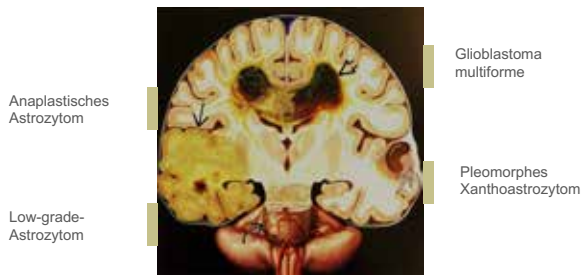
- **Gliome:** Konventionelle Therapie (Resektion, Bestrahlung, Chemotherapie)
- **Behandlungserfolge:** aktuell noch unbefriedigend (Überlebenszeit, Lebensqualität)

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



05

Tumoren des ZNS



Osborn AG, Diagnostic Imaging, Brain, 2nd ed. 2010

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



06

Probleme der Diagnostik

MRT: Verfahren der ersten Wahl bei Diagnose und Differentialdiagnose von Hirntumoren

- Detektion und Charakterisierung, Tumorausdehnung
- Abgrenzung zu Begleitreaktionen (Ödem)
- Einschränkungen:
 - Differenzierung Tumor – Ödem bei zerebralen Gliomen unzuverlässig (schlechter Kontrast, keine Störung der Blut-Hirn-Schranke)
 - DD Tumorrezidiv vs. radiogene Veränderungen (Pseudoprogression)

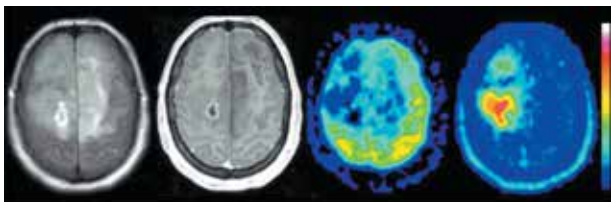
Diagnostisch Therapieisches Zentrum



07

Problem: Tumorausdehnung

Gliom WHO-Grad III



MRT T2w

MRT T1w+C

FDG-PET

FET-PET

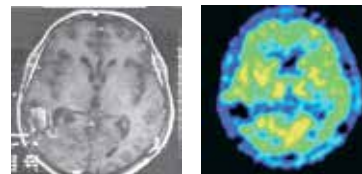
Langen KJ, Dtsch. Ärzteblatt 2008; 105(4): 55-61

Diagnostisch Therapieisches Zentrum

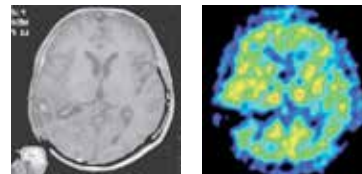


08

Problem: Pseudoprogress



Glioblastom,
Z.n. OP und
Chemotherapie
vor 4 Monaten



Kontrolle nach 24
Monaten

Skvortsova TY. 2014

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



09

Probleme der Diagnostik

Ergänzung morphologischer Bildgebung: 18F-FDG-PET

Glukosestoffwechsel korreliert mit Malignitätsgrad und Prognose

Hoher Glukosestoffwechsel im normalen Hirngewebe reduziert Abgrenzbarkeit vom Tumorgewebe

Radioaktiv markierte Aminosäuren - Vorteile:

- keine Anreicherung im normalen Hirngewebe
- hoher Kontrast zwischen Tumor und Hirngewebe
- geringer Einfluss entzündlicher Veränderungen

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



10

Aminosäuren als Tracer

Tracer:

Methyl-[11C]-L-Methionin (MET)

O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET)

- gesteigerter Transport über spez. Aminosäure-Transporter
- gute Übereinstimmung in der Tumoranreicherung
- keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen bekannt
- Dosis: 185-400 MBq (typischerweise 200 MBq)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



11

Indikationen

Darstellung der Tumorausdehnung zur Biopsie- und Therapieplanung

Differenzierung von unklaren Raumforderungen

Graduierung von Gliomen und Prognosebeurteilung

Rezidivdiagnostik

Therapiemonitoring

12

Indikationen

Biopsie- und Therapieplanung

- Erfassung der Tumorausdehnung und -areale mit der höchsten Proliferationsrate
- Repräsentative Gewebeproben für Beurteilung des Tumortyps, der Prognose und die weitere Therapieplanung von entscheidender Bedeutung
- MRT: bei inhomogenen Gliomen nur eingeschränkte Hinweise auf die stärker proliferierenden Tumorteile, insbesondere bei fehlender Kontrastmittelaufnahme

13

Indikationen

Biopsie- und Therapieplanung

Diskrepanz zwischen Aminosäureanreicherung im PET und Kontrastmittelanreicherung und T2-Hyperintensität im MRT:

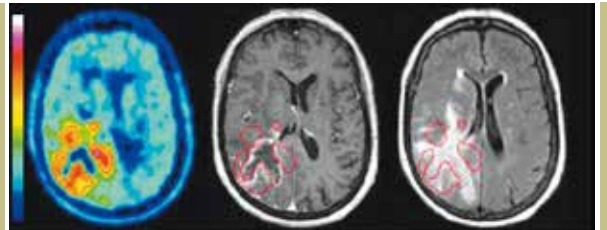
- pathologische Aminosäure-Anreicherung außerhalb des auffälligen MR-Areals bei 29 % der Gliome
- keine pathologische Aminosäure-Anreicherung in 90 % der hyperintensen Areale in den T2-gewichteten MRT-Aufnahmen

Grosu AL, Feldmann H, Dick S et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 842–54.

14

Indikationen

Biopsie- und Therapieplanung



Glioblastoma multiforme

Langen KJ, Floeth F, Stoffels et al.: Verbesserte Diagnostik von zerebralen Gliomen mit der FET-PET. Zeitschr Med Physik 2007

15

Indikationen

Biopsie- und Therapieplanung

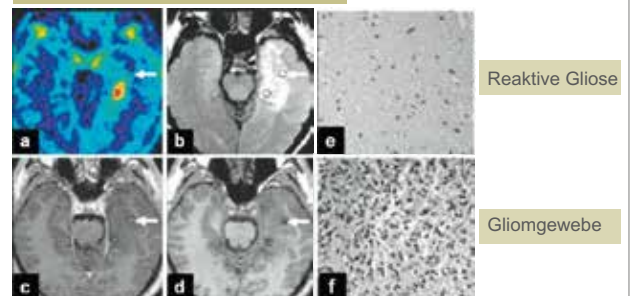
- **MET/PET:** zuverlässigere Darstellung von zerebralen Gliomen im Vergleich zu CT und MRT
- **FET-PET:** Studie mit 31 Patienten, Probebiopsie in tumorverdächtigen Hirnarealen, in 94 % der Fälle Nachweis von Tumorgewebe, in auffälligen Arealen in der MRT Tumorgewebe in nur 53 %
- **FDG-PET:** zur Biopsieführung nur bei hochgradigen Gliomen von Nutzen

Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al.: Brain 2005; 128:678-87

16

Indikationen

Biopsie- und Therapieplanung



Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III

Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al.: Brain 2005; 128:678-87

17



Indikationen

Biopsie- und Therapieplanung

- **verbesserte Planung** der OP und der Strahlentherapie von Gliomen
- **Optimierung des Zielvolumens** auf das tatsächliche Tumorgewebe: Nebenwirkungen der Strahlentherapie wesentlich geringer, Dosis im Tumor kann gesteigert werden
- **Hybridbildgebung mit Aminosäuren bei Rezidiven:**
Signifikant längere Überlebenszeit (9 Monate) gegenüber reiner CT-/MRT-Planung (5 Monate)

Grosu AL, Weber WA, Franz M et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 511–9.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



18



Indikationen

Differenzierung von unklaren Raumforderungen

- Aminosäureanreicherung relativ spezifisch für neoplastische Veränderungen (Spezifität 90%)
- In Einzelfällen unspezifische Anreicherungen in Hirnabszessen und Entmarkungsherden (FET, MET)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



19



Indikationen

Differenzierung von unklaren Raumforderungen

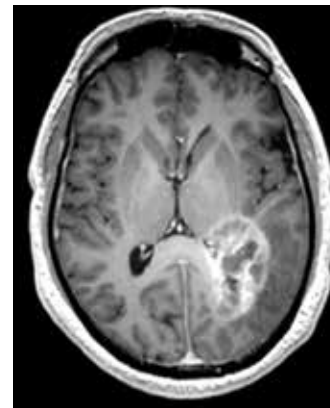
- **Kombination FET-PET und Spektroskopie (1HMRS)**
 - in 97 % Tumornachweis (FET-PET/MRS positiv)
 - Kein Tumor wenn FET-PET/MRS negativ
 - Sensitivität und Spezifität zur DD von Tumoren und nicht-neoplastischen Veränderungen:
 - FET-PET alleine: jeweils 88 %,
 - 1H-MRS alleine: Sensitivität: 100 % bei einer Spezifität von 81 %.

Floeth FW, Pauleit D, Witsack HJ et al.: J Neurosurg 2005; 102: 318–27.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



20



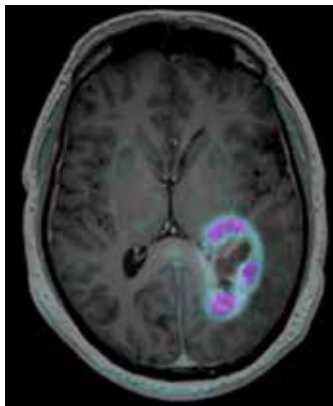
Astrozytom WHO-Grad IV (Glioblastoma multiforme)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



20

21



Astrozytom WHO-Grad IV (Glioblastoma multiforme)

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



21

22



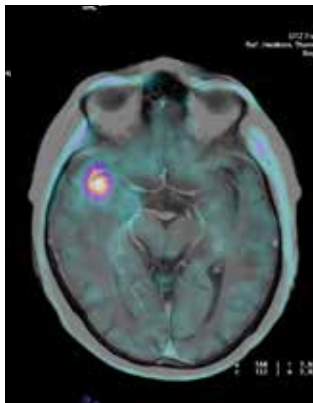
Astrozytom WHO-Grad II, Gliomatosis cerebri

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



22

23



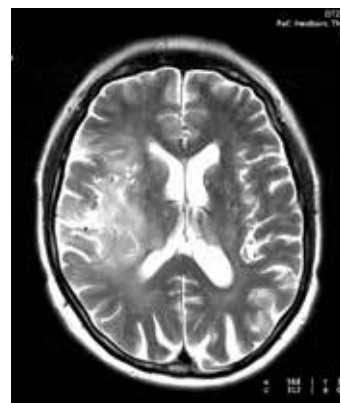
Astrozytom WHO-Grad II, Gliomatosis cerebri

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



23

24



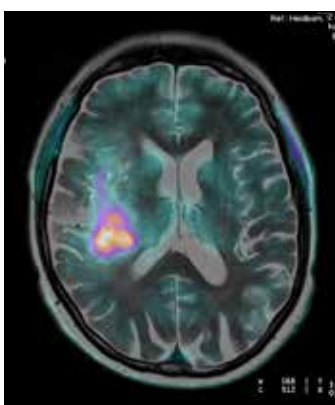
Astrozytom WHO-Grad II, Gliomatosis cerebri

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



24

25



Astrozytom WHO-Grad II, Gliomatosis cerebri

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



25

26



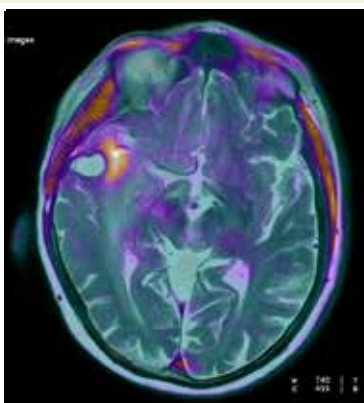
Zustand nach Biopsie

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



26

27



Zustand nach Biopsie

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



27

28



Indikationen

Graduierung von Gliomen und Prognosebeurteilung

- FDG-PET für Graduierung und Prognose von zerebralen Gliomen sehr aussagekräftig
- AS-PET: überlappende Anreicherung in Gliomen verschiedener WHO-Grade
- Unterschiede in der Kinetik der FET-Anreicherung abhängig vom Tumorgrad, dadurch möglicherweise bessere Differenzierung von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



29



Indikationen

Graduierung von Gliomen und Prognosebeurteilung

- Prognosebeurteilung mittels PET kontrovers
- Ausnahme: Patienten mit niedriggradigen Gliomen (15% der glialen Tumoren)
- Variabler Verlauf zwischen langfristiger Konstanz und raschem Progress
- PET/MRT: Grad-II-Gliome mit fehlender FET-Anreicherung zeigen stabilen Verlauf, diese Patienten profitieren von OP erst bei Aminosäureanreicherung

Ribom D, Eriksson A, Hartman M et al.: Cancer 2001; 92: 1541-9

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



30



Indikationen

Rezidivdiagnostik

MRT: Unterscheidung Gliomrezidiv versus unspezifische posttherapeutische Veränderungen schwierig - erneutes Tumorwachstum und nekrotisches Gewebe nach Strahlen- oder Chemotherapie zeigen pathologische Kontrastmittelanreicherung

Vergleichende Studie (46 Pat.)

	FET-PET	MRT
Sens.	100%	93%
Spez.	93%	50%

Rachinger W, Goetz C, Pöppel G et al.: Neurosurgery 2005; 57: 505-11

Diagnostisch Therapieisches Zentrum

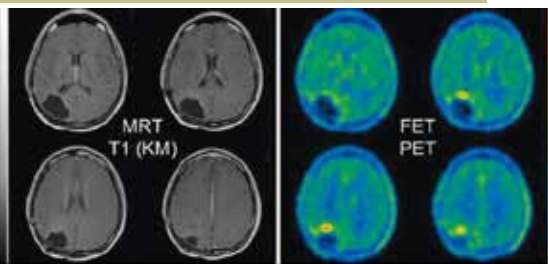


31



Indikationen

Rezidivdiagnostik



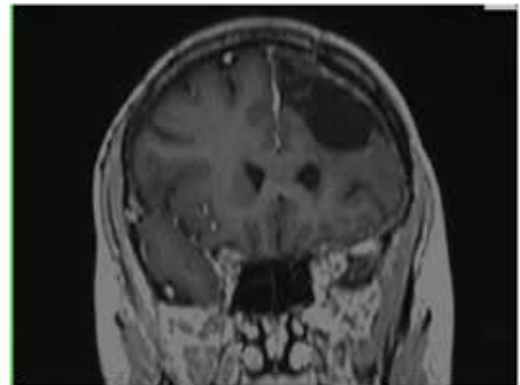
Anaplastisches Astrozytom, Z.n. OP, Radiatio, Radioimmuntherapie. Tumorrezidiv WHO-Grad IV.

Pöppel G, Goetz C, Rachinger W, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 1464-70.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



32

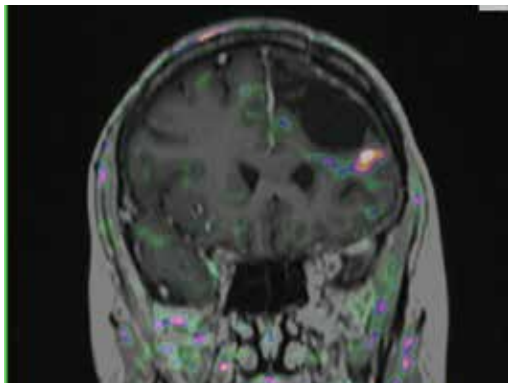


Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III, Z.n. OP und Radiatio.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



33

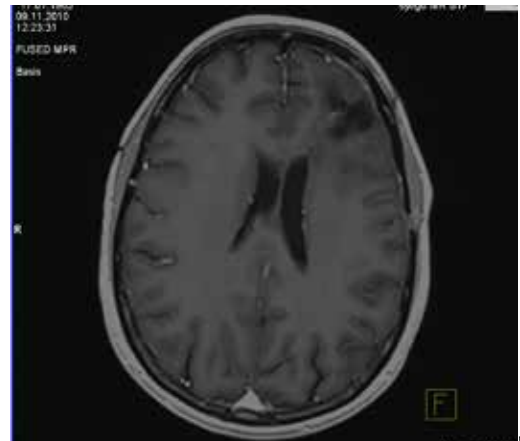


Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III, Z.n. OP und Radiatio.

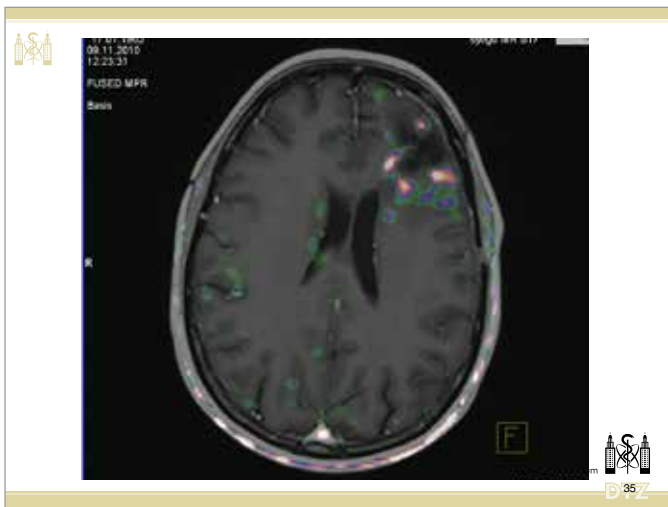
Diagnostisch Therapieisches Zentrum



34



35



36

Indikationen

Therapiemonitoring

MRT & CT

Beurteilung Ansprechen
über Veränderung in Größe
und Kontrastmittelaufnahme

PET

reduzierte Aminosäure-
aufnahme zeigt Ansprechen
auf Therapie, Erfahrungen
noch limitiert

Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H et al.: J Neurosurg 2005; 103: 498-507.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



37

Zusammenfassung I

Primärdiagnostik:

- spezifische Darstellung der Tumorausdehnung
- Optimierte Biopsieplanung (inhomog. Tumor)
- Differenzierung maligne und benigne Läsionen

Prognosebeurteilung:

- In Kombination mit MR-Morphologie hoher prognostischer Wert bei niedriggradigen Gliomen

Therapieplanung:

- optimierte Planung des Zielvolumens bei der Strahlentherapie

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



38

Zusammenfassung II

Rezidivdiagnostik:

- spezifischere Differenzierung von Rezidiv und posttherapeutischen Veränderungen im Vergleich zu konventioneller MRT

Therapiekontrolle

- nach ersten Erfahrungen offensichtlich aussagekräftiger als konventionelle MRT

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



39

DTZ Berlin

www.berlin-dtz.de

Diagnostisch Therapieisches Zentrum

Strahlentherapie nach PET beim Ösophaguskarzinom Oder: Alles eine Frage der Subgruppe

Dr. med. Matthias Lampe

Facharzt für Strahlentherapie, DTZ Berlin



01



Strahlentherapie nach PET beim Ösophaguskarzinom

Oder: Alles eine Frage der Subgruppe

Dr. med. Matthias Lampe

Berlin, 16. Mai 2018

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



AGENDA

- | | | |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 1. Einleitung | 2. Neoadj. RTx | 3. PET in der Therapieplanung |
| 4. Neoadj. RCTx vs neoadj. CTx | 5. Definitive RCTx | 6. Definitive RCTx Subgruppe 1, DOSIS |
| | | 7. Definitive RCTx Subgruppe 2, OP |

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



02

03



Ösophaguskarzinome

Die Erkrankung in Zahlen

Krebsstodesursache Nr. 6

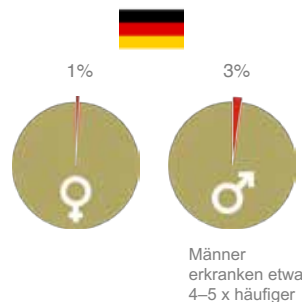
relative 5-Jahres-
Überlebensrate: ♂ 18 %
♀ 20 %

Gründe:

Spätes Auftreten der
Beschwerden

Aggressive Tumorbiologie

Hohe Komorbidität allein führt
zu ca. 10% Versterben*



Quelle: Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., & Hentschel, S. (2012). Speiseröhre Krebs in Deutschland 2007/2008 (8. ed., pp. 28-31). Berlin: „Robert Koch-Institut“ und „Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.“

*Oncotarget. 2017 Feb 11;8(31):51800-51809. doi: 10.18632/oncotarget.15270. eCollection 2017 Aug 1

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Ösophaguskarzinome

Therapieoptionen

- OP
- RTx + CTx + OP
- CTx + OP
- RTx + CTx

Median OS (CROSS-Trial)
21,1 Monate (Plattenepithel-CA)
27,1 Monate (Adeno-CA)

Median OS (CROSS-Trial)
81,6 Monate (Plattenepithel-CA)
43,2 Monate (Adeno-CA)

Shapiro, J. et al. 2015. The Lancet. Oncology, 16, 1090-1098.
Cunningham, D et al., 2006, N.Engl.J.Med., 355, 11-20.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



04

05



Ösophaguskarzinome

Therapieoptionen

1. OP

2. RTx + CTx + OP

3. CTx + OP

4. RTx + CTx

Lokale Therapien
setzen Wissen um die lokale
Tumorausbreitung voraus

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



06

AGENDA

	1. Einleitung	2. Neoadj. RTx	3. PET in der Therapieplanung
4. Neoadj. RCTx vs neoadj. CTx	5. Definitive RCTx	6. Definitive RCTx Subgruppe 1, DOSIS	7. Definitive RCTx Subgruppe 2, OP

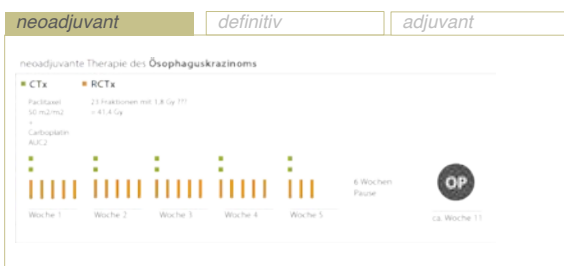
Diagnostisch Therapieisches Zentrum



07



Therapie



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



08

CROSS-Trial (van Hagen)

Multicenterstudie
368 Patienten

- Moderne Chemotherapie
Carbo-Platin + Paclitaxel
- Minimalistische Bestrahlung
- OP in Zentren

14% Überlebensvorteil

Shapiro, J. et al. 2015. *The Lancet. Oncology*, 16, 1090-1098.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



09



CROSS-Trial (van Hagen)

Multicenterstudie
368 Patienten

- Moderne Chemotherapie
Carbo-Taxol
- Minimalistische Bestrahlung
- OP in Zentren

14% Überlebensvorteil

Nur CT-Planung
Kein IMRT
Minimale Dosis

Shapiro, J. et al. 2015. *The Lancet. Oncology*, 16, 1090-1098.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum

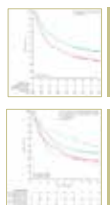


10

Vorteil neoadjv. RCTx: Langzeitanalyse CROSS-Trial

Überlebensvorteil für alle Subgruppen
48,6 vs. 24,0 Monate

Plattenepithel-CA 81,6 vs. 21,1 Monate
Adeno-CA 43,2 vs. 27,1 Monate

Shapiro, J. et al. 2015. *The Lancet. Oncology*, 16, 1090-1098.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



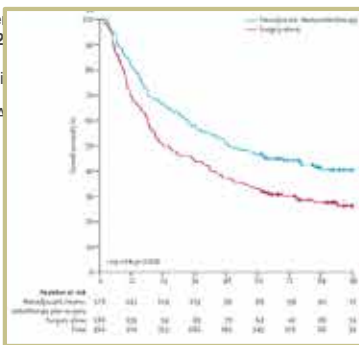
11

Vorteil neoadjv. RCTx: Langzeitanalyse CROSS-Trial

Überlebens-
48,6 vs. 2

Plattenepi-

Adeno-CA



Shapiro, J. et al. 2015. *The Lancet. Oncology*, 16, 1090-1098.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



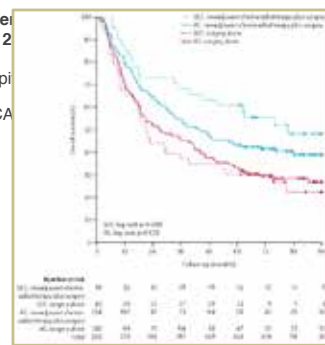
12

Vorteil neoadjv. RCTx: Langzeitanalyse CROSS-Trial

Überlebens-
48,6 vs. 2

Plattenepi-

Adeno-CA



Shapiro, J. et al. 2015. *The Lancet. Oncology*, 16, 1090-1098.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



13

CROSS-Trial (van Hagen): Kehrseite der Studie

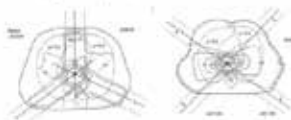
Supplementary Appendix

This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Supplement to van Hagen E, Maubert MCCM, van Leeuwen EE, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2245-54.

Radiation technique

Radiation therapy will be delivered using a multiphase technique. Treatment can be given with the combination of a total (anterior, oblique or lateral) field. Customized (oblique or multileaf) collimator will be used to shape the treatment fields. All patients will undergo a CT-planning. Beam's eye view (BEV) displays will be used to ensure the volume coverage and optimal normal tissue sparing. The most appropriate technical solutions in terms of quality, field arrangement, conformal therapy planning will be chosen as long as they comply with safety margins and homogeneity requirements.



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



14

Dosis ist Entscheidend für Nebenwirkungen und Erfolg

INT 0123 trial

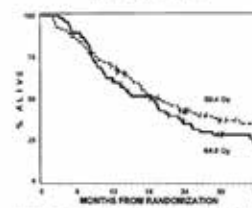
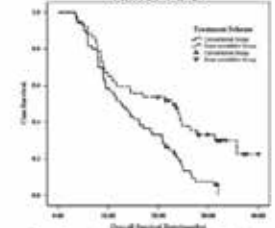


Fig. 3. Survival for patients receiving the assigned dose of radiation. No significant difference was observed between the two treatments.

Minsky B D. et al. 2002. *Journal of clinical oncology - official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20, 1167-1174.

Individualized Radiation Dose Escalation Based on the Decrease in Tumor FDG



Overall survival difference between patients in conventional group and dose-escalation group.

Ma, J. et al. 2017. *Technology in cancer research & treatment*, 16, 75-80.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



15



AGENDA

	1. Einleitung	2. Neoadj. RTx	3. PET in der Therapieplanung
4. Neoadj. RCTx vs neoadj. CTx	5. Definitive RCTx	6. Definitive RCTx Subgruppe 1, DOSIS	7. Definitive RCTx Subgruppe 2, OP

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



16

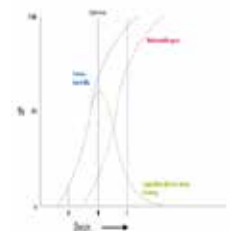
Herausforderung durch die Strahlenbiologie

Hohe Dosis – hohe Tumorkontrolle

Hohe Dosis – hohen Nebenwirkungen

Keine unbegrenzte Dosissteigerung möglich

➤ ZIEL: optimale Dosisverteilung



Holthuisen, Hermann. 1936. *Strahlentherapie*, 57: 15.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



17

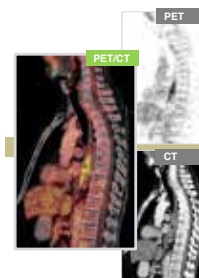


Subgruppengerechte Therapie - Therapiesteuerung

FDG-PET/CT Mittel der Wahl

T	Sensitivity: 96.9% Specificity: 46.2%
N	Sensitivity: 80% Specificity: 95% Accuracy: 94% (Park et al., 2018)
M	Sensitivity and specificity was 74.7% (95% CI: 64.3–83.4%) and 93.7% (95% CI: 91.6–95.4%), respectively. (Goense et al., 2018)

bei 10% aller kurativen Patienten,
Nachweis Filiae im PET



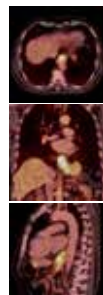
Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

19

PET/CT für Bestrahlungsplanung

FDG-PET/CT Mittel der Wahl

- Sehr heterogene Patienten brauchen individuelle Therapieentscheidung
- Moderne Strahlentherapie kann jede Lokalisation erreichen
- Tumormanifestationen müssen bekannt sein!



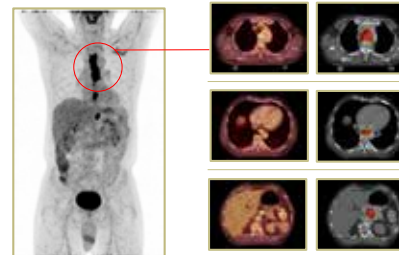
Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

Verknüpfung von PET/CT mit Bestrahlungsplanung

Was nützt die Hochpräzisionsbestrahlung, wenn Lokalisierung des Tumors nicht sicher bekannt ist!?

Lokal fortgeschrittenes
Ösophaguskarzinom

58-jähriger Patient
Plattenepithel-CA
24 cm ab
Zahnreihe,
cT4 uN2 M0 G2



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

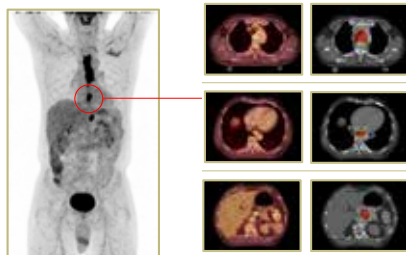
21

Verknüpfung von PET/CT mit Bestrahlungsplanung

Was nützt die Hochpräzisionsbestrahlung, wenn Lokalisierung des Tumors nicht sicher bekannt ist!?

Lokal fortgeschrittenes
Ösophaguskarzinom

58-jähriger Patient
Plattenepithel-CA
24 cm ab
Zahnreihe,
cT4 uN2 M0 G2



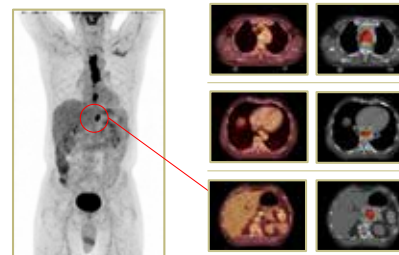
Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

Verknüpfung von PET/CT mit Bestrahlungsplanung

Was nützt die Hochpräzisionsbestrahlung, wenn Lokalisierung des Tumors nicht sicher bekannt ist!?

Lokal fortgeschrittenes
Ösophaguskarzinom

58-jähriger Patient
Plattenepithel-CA
24 cm ab
Zahnreihe,
cT4 uN2 M0 G2



Diagnostisch-Therapeutisches Zentrum

23



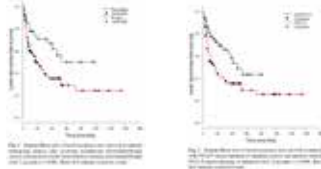
Verknüpfung von PET/CT mit Bestrahlungsplanung

Inclusion of PET-CT into planning of primary or neoadjuvant chemoradiotherapy of esophageal cancer improves prognosis

Jan-Christopher Metzger¹ • Daniel Wolchik² • Matthias Miederer³ • Peter Vasep⁴ • Markus Moeller⁴ • Heiner Schmidtberger¹ • Arnulf Mayer¹

Retrospektive Studie mit 145 Patienten

Überlebensvorteil durch PET/CT
... wenn auch nur mit $p=0,006$



Metzger, JC et al. Strahlentherapie und Onkologie 193 (2017): 791-799.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



24



Verknüpfung von PET/CT mit Bestrahlungsplanung

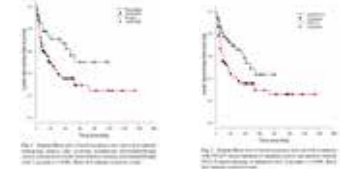
Inclusion of PET-CT into planning of primary or neoadjuvant chemoradiotherapy of esophageal cancer improves prognosis

Jan-Christopher Metzger¹ • Daniel Wolchik² • Matthias Miederer³ • Peter Vasep⁴ • Markus Moeller⁴ • Heiner Schmidtberger¹ • Arnulf Mayer¹

Retrospektive Studie mit 145 Patienten



Will Rogers
(1879-1935)



Metzger, JC et al. Strahlentherapie und Onkologie 193 (2017): 791-799.

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



25



TNM-Klassifikation



Regionäre Lymphknoten

Unabhängig vom Sitz des Primärtumors sind die regionären Lymphknoten diejenigen, die in dem lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus lokalisiert sind, eingeschlossen die hilusnahen Lymphknoten und paraoesophagealen Lymphknoten des Halses, aber nicht die aspektualisierten Lymphknoten.

N – Regionäre Lymphknoten

NX – Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0 – Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1 – Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2 – Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
N3 – Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Erfolg der Interdisziplinären Zusammenarbeit,
weil für die Strahlentherapie die Lokalisation
unkritisch ist!
(... sofern im Zielvolumen)

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



26



AGENDA

	1. Einleitung	2. Neoadj. RTx	3. PET in der Therapieplanung
4. Neoadj. RCTx vs neoadj. CTx	5. Definitive RCTx	6. Definitive RCTx Subgruppe 1, DOSIS	7. Definitive RCTx Subgruppe 2, OP

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



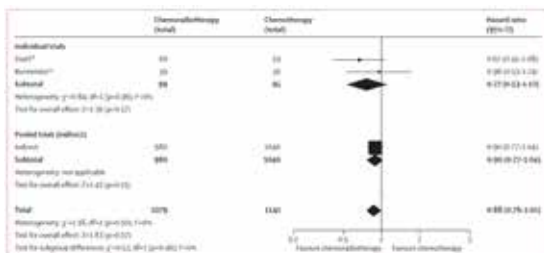
27



Ösophaguskarzinom

Metaanalyse Sjoquist et al.:

Indirekter Vergleich neoadj. RCTx vs CTx
Zusammenfassung



Sjoquist et al. 2011, The Lancet Oncology

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



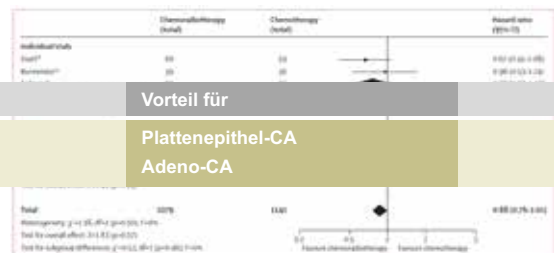
28



Ösophaguskarzinom

Metaanalyse Sjoquist et al.:

Indirekter Vergleich neoadj. RCTx vs CTx
Zusammenfassung



Sjoquist et al. 2011, The Lancet Oncology

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum



29

AGENDA

1. Einleitung	2. Neoadj. RTx	3. PET in der Therapieplanung
4. Neoadj. RCTx vs neoadj. CTx	5. Definitive RCTx	6. Definitive RCTx Subgruppe 1, DOSIS
		7. Definitive RCTx Subgruppe 2, OP

Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

30

Cochrane-Analyse



..., the addition of esophagectomy to chemoradiotherapy ... provides little or no difference on overall survival.

The addition of esophagectomy probably delays locoregional relapse, however, this end point was not well defined in the included studies.

Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer
Balamurugan A Vellayappan , Yu Yang Soon , Geoffrey Y Ku , Cheng Nang Leong , Jiade J Lu and Jeremy CS Tey
Online Publication Date: August 2017

Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

31

Cochrane-Analyse



..., the addition of esophagectomy to chemoradiotherapy ... provides little or no difference on overall survival.

The addition of esophagectomy probably delays locoregional relapse, however, this end point was not well defined in the included studies.

Nur Subgruppen profitieren!

Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer
Balamurugan A Vellayappan , Yu Yang Soon , Geoffrey Y Ku , Cheng Nang Leong , Jiade J Lu and Jeremy CS Tey
Online Publication Date: August 2017

Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

32

Cochrane-Analyse

Was ist die Schlussfolgerung?

OP	RCTx
→ perfekt für den lokalen Tumor	→ kann andere fortgeschrittene T>3 N+ kontrollieren

Verknüpfung:
scheint nur bei moderater Komorbidität Vorteil für OS
=> nur eine Subgruppe profitiert!

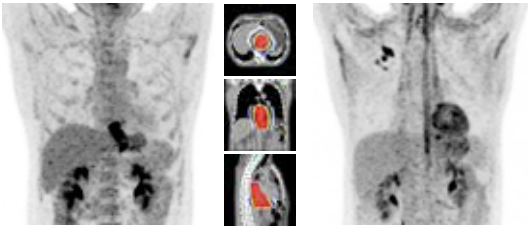
Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

33

Subgruppengerechte Therapie - Therapiesteuerung

Änderung des SUV

vor RCTx **nach RCTx**



Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

34

FDG-Signal und Zielvolumen

Was gibt das FDG an Information für die Bestrahlungsplanung

- Anzahl der Tumorstammzellen
- Repopulierung von Stammzellen <= Knaller Effekt!
- Tumorphypoxie
- Intrinsische Radiosensibilität

Die biologische Bildgebung ermöglicht diese Faktoren für die Bestrahlungsplanung zu visualisieren, damit eine biologisch rationale Bestrahlung mit optimierter räumlicher Dosisverteilung erfolgt.

Ling CC et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 551-560

Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

35



AGENDA

	1. Einleitung	2. Neoadj. RTx	3. PET in der Therapieplanung
4. Neoadj. RCTx vs neoadj. CTx	5. Definitive RCTx	6. Definitive RCTx Subgruppe 1, DOSIS	7. Definitive RCTx Subgruppe 2, OP

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



36



SUV-Änderung 1: Sichere Dosisanpassung

Individualized Radiation Dose Escalation Based on the Decrease in Tumor FDG Uptake and Normal Tissue Constraints Improve Survival in Patients With Esophageal Carcinoma

Jiatao Ma, PhD, MD¹, Zhenzhang Wang, BS, MD¹, Chenglin Wang, BS, MD¹, Erchang Chen, BS, MD¹, Yansong Dong, BS, MD¹, Yigang Kong, PhD, MD¹, Wei Wang, BS, MD¹, Dong Yao, BS, MD¹, Wei Jiang, BS¹, and Ruijun Jiang, BS, MD¹

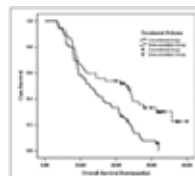


Figure 1. Overall survival difference between patients in conventional group and dose-escalation group ($P = .001$).

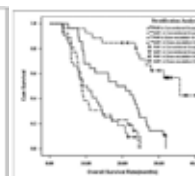


Figure 2. Survival difference between patients with PMR and NMR ($P = .004$). PMR indicates partial metabolic response, NMR, no metabolic response.

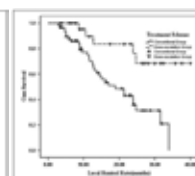


Figure 3. Local control difference between patients in conventional group and dose-escalation group ($P = .002$).

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



37



SUV-Änderung 2: OP-Indikation

Neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer

Surgery improves locoregional control while response based on FDG-PET/CT predicts survival

Nina-Sophia Hegemann¹, Rebecca Kneegle², Franziska Walter¹, David Boeckler¹, Wolfgang F. Fendler¹, Martin Kurt Angerer¹, Stefan Boeckler¹, Claus Belka¹, Falk Roeder¹

Retrospektive Analyse von 41 Patienten:

- OP nach neoadj. RCTx Verbessert lokale Tumorkontrolle
- Keine stat. Sign. Verbesserung des OS (54% vs 43%, $p=0.246$)
- Es gibt also nur eine Subgruppe die von OP nach RCTx profitiert!**

FDG-PET zeigt OS an, und somit auch die OP-relevante Subgruppe!

Hegemann, NS, 2018, Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al], 194, 435-443.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



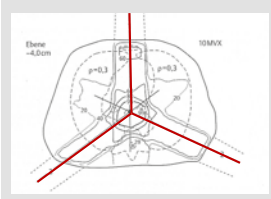
38



Bestrahlungsstrategien

Präoperative RTx

- Ca. 45 Gy
- Maximale Schonung der Lunge, weil Rückenmark nicht geschont werden muss



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



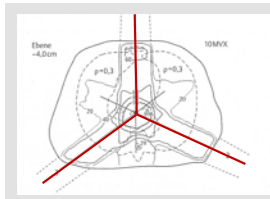
39



Bestrahlungsstrategien

Präoperative RTx

- Ca. 45 Gy
- Maximale Schonung der Lunge, weil Rückenmark nicht geschont werden muss



Evtl. nur RTx

- Dann Bestrahlungsschema 1 und 2
- Rückenmark muss geschont werden, aber keine Schonung der Lunge mgl.



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



40



Bestrahlungsstrategien

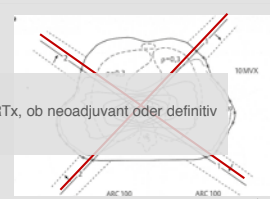
Präoperative RTx

- Ca. 45 Gy
- Maximale Schonung der Lunge, weil Rückenmark nicht geschont werden muss



Evtl. nur RTx

- Dann Bestrahlungsschema 1 und 2
- Rückenmark muss geschont werden, aber keine Schonung der Lunge mgl.



KONFLIKT

Klinische Entscheidung vor der RTx, ob neoadjuvant oder definitiv ist praktisch kaum sinnvoll

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



41



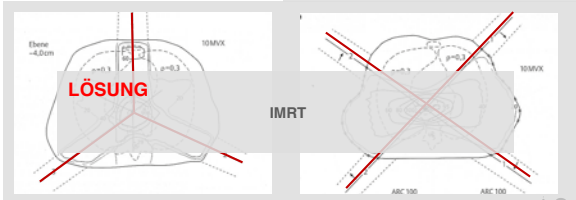
Bestrahlungsstrategien

Präoperative RTx

- Ca. 45 Gy
- Maximale Schonung der Lunge, weil Rückenmark nicht geschont werden muss

Evtl. nur RTx

- Dann Bestrahlungsschema 1 und 2
- Rückenmark muss geschont werden, aber keine Schonung der Lunge mgl.



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



42



AGENDA

	1. Einleitung	2. Neoadj. RTx	3. PET in der Therapieplanung
4. Neoadj. RCTx vs neoadj. CTx	5. Definitive RCTx	6. Definitive RCTx Subgruppe 1, DOSIS	7. Definitive RCTx Subgruppe 2, OP

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



43



Studie zur OP-Indikation vs. Active Surveillance



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



44



Ösophaguskarzinom

Therapie

neoadjuvant	definitiv	adjuvant
definitive Therapie des Ösophaguskarzinoms		
Woche 1	Woche 2	Woche 3
Woche 4	Woche 5	Woche 6
Woche 7	Woche 8	Woche 9
SFU 800 mg/m ² /d + cis-Platin 75 mg/m ²	SFU 800 mg/m ² /d + cis-Platin 75 mg/m ²	SFU 800 mg/m ² /d + cis-Platin 75 mg/m ²
CTx		
RCTx		

53 Fraktionen mit 1,8 Gy = 95,4 Gy

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



45



Ösophaguskarzinom

Therapie

neoadjuvant	definitiv	adjuvant
- Standardtherapie bei inoperablem Befund - Kurativ nur als Radiochemotherapie^{1,2} - RCTx ist bietet OS-Vorteil gegenüber alleiniger Chemotherapie (auch bei Adeno-CA)³ - Subgruppenanalyse der Stahl-Studie legt nahe, dass die alleinige RCTx der neoadj. RCTx unterlegen ist		

1 Herskovic et al., 1992, N Engl J Med
2 al-Sarraf et al., 1997, J Clin Oncol
3 Stahl et al., 2009, J Clin Oncol

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



46



Ösophaguskarzinom

RCTx

- Präoperative RCTx Verbessert lokale Tumorkontrolle (HR 0,78) (Sjoquist et al., 2011)
- Kann im Einzelfall eine Alternative zur OP sein,
- Indikation ist nicht von der Histologie abhängig
- Vorteil beschränkt sich auf Patienten mit grundsätzlich guter Prognose

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



47



Ösophaguskarzinom

Therapie

neoadjuvant

definitiv

adjuvant

- Grundsätzlich Indikation bei PT4 oder PN+
- Grundsätzlicher Vorteil ist nachgewiesen, aber es existieren keine Daten, die Vorteil für OS. Chemotherapie vergleichen

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



AGENDA

1. Einleitung

2. Neoadj. RTx

3. PET in der Therapieplanung

4. Neoadj. RCTx vs neoadj. CTx

5. Definitive RCTx

6. Definitive RCTx Subgruppe 1, DOSIS

7. Definitive RCTx Subgruppe 2, OP

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



48

49



Ösophaguskarzinom

Therapiesteuerung

Primäres Staging ist Entscheidend für primäre OP vs. RCTx

RTx nur wirksam, wenn die Tumorausbreitung räumlich nachgewiesen ist ... mit der PET/CT!

Subgruppen müssen identifiziert werden mit der PET/CT! definitive RCTx vs. neoadjv. RCTx + OP

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Ösophaguskarzinom



- Folgende Leistungen, die bislang nicht Bestandteil des GEM sind:
- PET/PET-CT
- Bei Patienten mit Ösophagus-Karzinom zur Detektion von Fernmetastasen

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



50

51



"Das Bessere ist des Guten Feind."

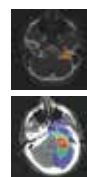
Voltaire



Diagnostisch Therapieisches Zentrum



DTZ Berlin



www.berlin-dtz.de

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



52

Welchen Stellenwert hat die PET-Diagnostik in der Indikationsstellung zur operativen Therapie des Ösophaguskarzinoms?

Prof. Dr. med. Matthias Pross

Ärztlicher Leiter und Chefarzt der Klinik für Chirurgie der DRK Kliniken Berlin | Köpenick



01

Welchen Stellenwert hat die PET-Diagnostik in der Indikationsstellung zur operativen Therapie des Ösophaguskarzinoms?

Matthias Pross

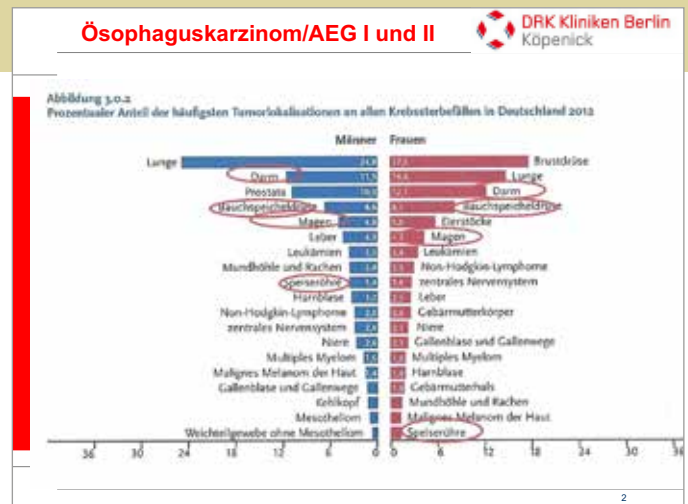
DRK Kliniken Berlin
Köpenick
Klinik für Chirurgie

DKG KREBSGESELLSCHAFT
Zertifiziertes Darmkrebszentrum

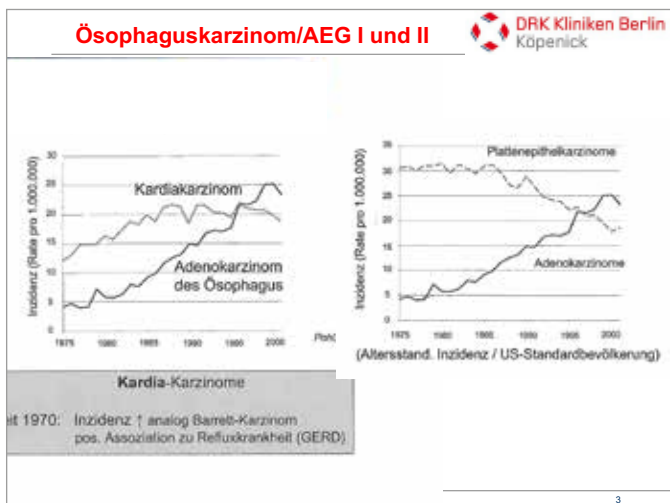
DKG KREBSGESELLSCHAFT
Zertifiziertes Pankreas- und Gallenkrebszentrum

DRK Kliniken Berlin
Köpenick

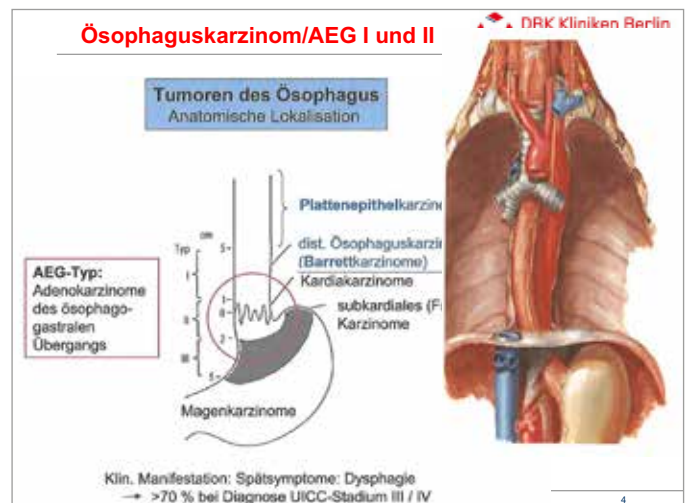
02



03



04



05

Ösophaguskarzinom/AEG I und II



Intestinale Metaplasie-Intraepitheliale Neoplasie-CA-Sequenz



Interobserver-
Variabilität!
↓
Zweitbegutachtung
vor
relevanten
Therapieentscheidungen

Inzidenz von IEN und CA bei BE: in Literatur beträchtliche Unterschiede:

LG-IEN: 4.3% / Jahr (88% Regression, 21% Persistenz, 13% Progress)
HG-IEN / CA: 1.3% / Jahr (1 / 75 Patientenjahre)
CA: 0.5% / Jahr (1 / 212 Patientenjahre)
CA: 0.6% / Jahr (1 / 156 Patientenjahre) bei LG-IEN

prosp. Multizenter Kohorten-Studie: 618 BE-Pat., mFII follow-up: 4,12 J.; Sharma, Clin Gastroenterol Hepatol 2008

→ Risiko-Stratifizierung von BE-Patienten wünschenswert: „Biomarker-Panel“

LG-IEN und p53-Expression (H) → erhöhtes Progressionsrisiko?

Survivin, Racemase, Her2/neu

Bürstenzytologie+FISH: spezifische progressions-assoziierte molekulare Alterationen?

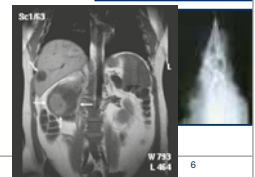
(Bislang keine stabilisierten molekularen oder immunohistochemischen prädiktiven Marker!)

Oesophagustumore - Diagnostik



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

T Situation → Therapie ??
M Situation



M. Pross, Ösophaguschirurgie

06

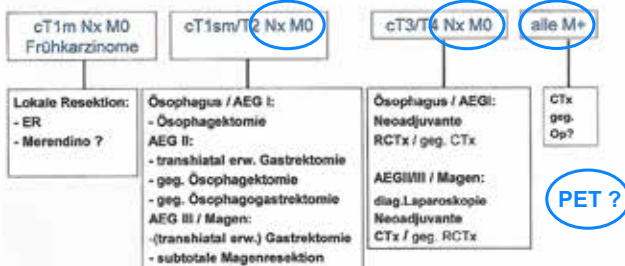
07

Ösophaguskarzinom/AEG I und II



Leitlinienorientierte Therapie Ösophaguskarzinome / AEG / Magenkarzinome

Präoperatives Tumorstaging Interdisziplinäres Tumorboard



Richtiges Staging !!

- Malnutritiver Patient
- Konsumierende Erkrankung
- Diagnosezeitpunkt
- Keine sehr häufige OP
(Mindestmengen GBA)
- Einlungenbeatmung
- Traumatisierender Eingriff
(Zweihöhleneingriff)
- Komplikationsmanagement

Therapie in Zentren



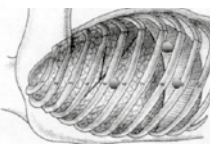
08

09

Zugang zum Ösophagus

minimal-invasive

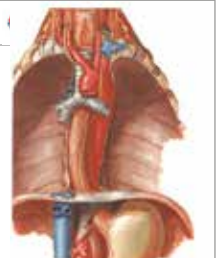
konventionelle, offene



M. Pross, Ösophagus

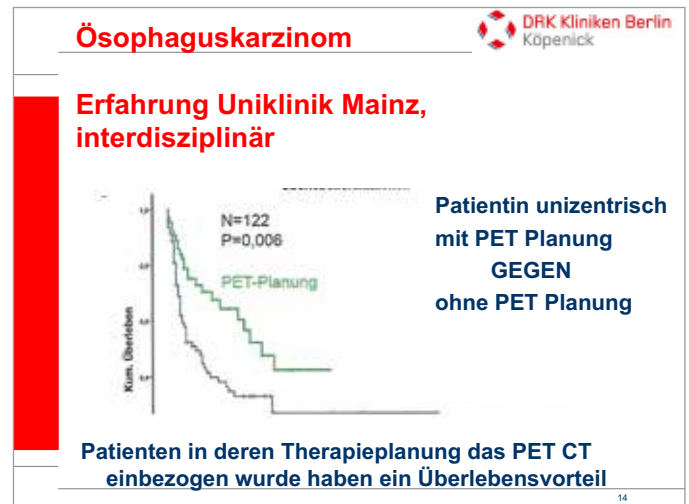
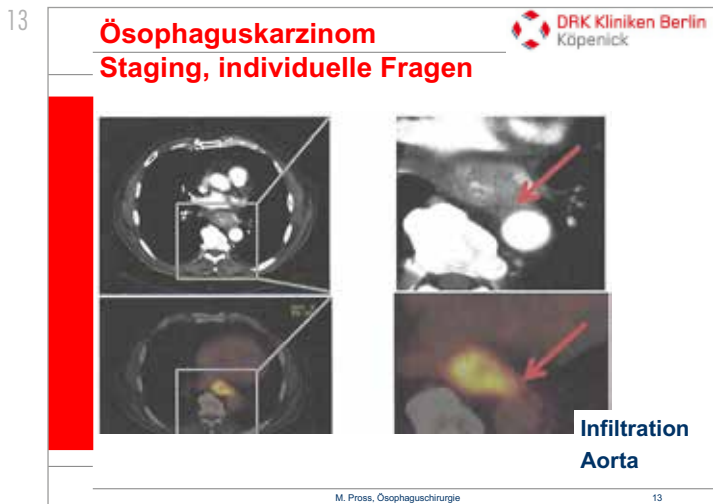
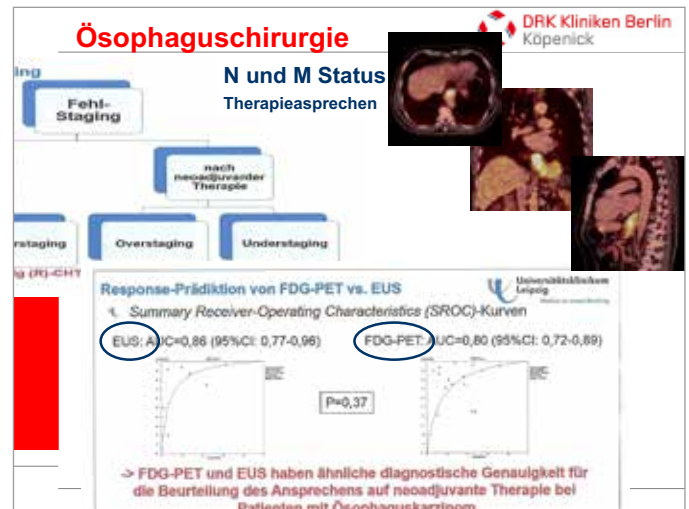
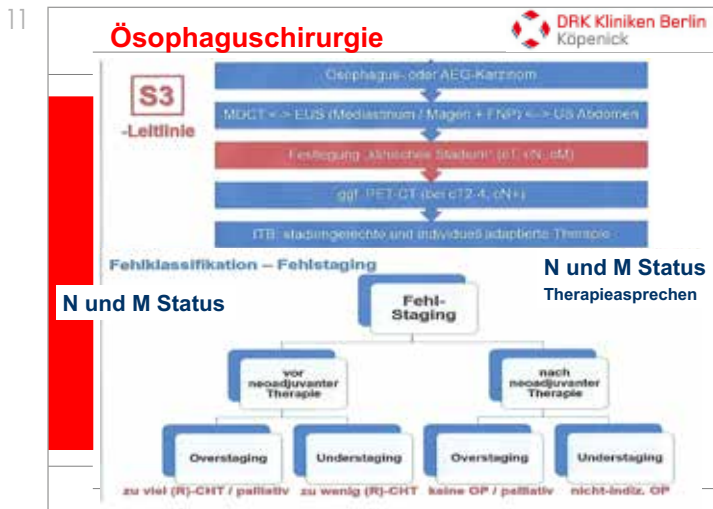
Minimal-invasive Karzinom- chirurgie am Ösophagus

- kein Routineverfahren
- Thorakoskopischer Teil
minimal-invasiv
- Abdomineller Teil
minimal-invasiv



Pross, Ösoph

10



Ösophaguskarzinom/AEG I und II DRK Kliniken Berlin Köpenick

Zusammenfassung

- Ösophaguskarzinome/AEG sind selten
- Sollten und müssen in Zentren behandelt werden
- Interdisziplinäres Team Diagnostik und Therapie
- Sichere Stadieneinteilung notwendig
- PET - CT in der primären Ausbreitungsdiagnostik
- PET - CT in lokaler Infiltrationsbeurteilung
- PET - CT Beurteilung Ansprechen neoadjuvanter Therapie
- PET - CT Beurteilung Verlauf Metastasierung

PET - CT hat einen hohen Stellenwert in der primären Diagnostik und im Therapieverlauf



PET/CT vor, unter oder nach Therapie des Mammakarzinoms? Therapiesteuerung mittels gezieltem Einsatz der Hybridbildgebung

Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause

*Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock
sowie Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)*



01

Universität Rostock

Universitätsmedizin Rostock

16. Berliner PET/CT-Symposium

*PET/CT vor, unter und nach Therapie des Mammakarzinoms
Therapiesteuerung mittels gezielten Einsatzes der Hybridbildgebung*

16. Mai 2018

Bernd Joachim Krause, Sarah Schwarzenböck
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsmedizin Rostock, Rostock

02

Disclosures (2015-2017) – Bernd Joachim Krause

2

Travel Grants

- Janssen-Cilag
- Astellas

Research Grants

- TauRx Therapeutics
- Piramal
- AMGEN

Honoraria

- Janssen-Cilag
- Astellas

Advisory Board/Consultancy

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

03

Struktur des Vortrags

3

- S3-Leitlinie Mammakarzinom
- FDG-PET/CT beim Mammakarzinom
 - Diagnose
 - Staging
 - Re-Staging
- Ermittlung des Therapieansprechens
- Standardisierung
- Zusammenfassung

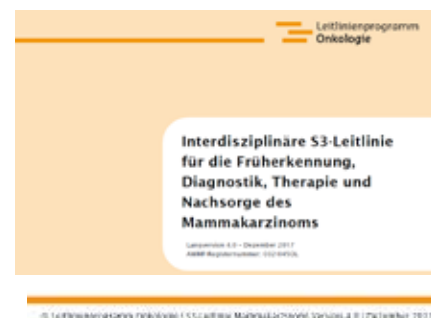
B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

04

S3-Leitlinie Mammakarzinom – Version 12/2017

4



B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

05

Mammakarzinom FDG-PET/CT

5

5. Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom 5.2 Diagnostik de lokalen/lokoregionalen Rezidives

S.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Ein PET-CT sollte nur eingesetzt werden, wenn mit anderen Methoden bei symptomatischen Patientinnen der dringende Verdacht auf eine Fernmetastasierung vorliegt und diese Metastasierung nicht sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann.
Level of Evidence LL-Adapt.	Leitlinienadaption: [29] Quellen: [27]
Konsens	

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 4.0 | Dezember 2017

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

06

Mammakarzinom FDG-PET/CT

6

6.4 Nachsorge und Langzeitbetreuung 6.4.4 Untersuchung auf Metastasen

S.40.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen Thorax, Knochenszintigraphie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1894, 1942, 1951-1954]
Konsens	starker Konsens

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 4.0 | Dezember 2017

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

07

Struktur des Vortrags

7

- S3-Leitlinie Mammakarzinom
- FDG-PET/CT beim Mammakarzinom
 - Diagnose
 - Staging
 - Re-Staging
- Ermittlung des Therapieansprechens
- Standardisierung
- Zusammenfassung

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

08

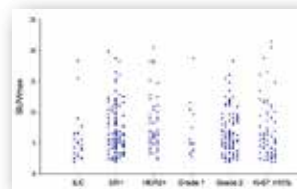
Mammakarzinom FDG-PET/CT - Detektion des Primarius

8

Koolen et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012

F-18 FDG PET/CT (Prone Position) bei 212 Pat. mit Stage II/ III Tumoren vor neoadjuvanter Chemotherapie

- Hohe Varianz in der FDG-Aufnahme
- Signifikant höhere FDG-Aufnahme in Triple negativen sowie G3 Tumoren (multivariate Analyse)
- Keine Subgruppe, die nicht von der prätherapeut. FDG PET/CT profitiert



B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

09

Mamma-Ca. FDG-PET/CT – Det. d. Primarius – T1 Tumor

9

Koolen et al., Acta Oncol. 2014

F-18 FDG PET/CT (Prone Position) - Detektion von T1 Tumoren (n=62), Vergleich mit Histopathologie

- Tumoren <10 mm 59 % → **Limitation bei < 10 mm**
- Tumoren 11-20 mm 98 %
- Triple negative Tumoren 100 %
- HER2+ Tumoren 100 %
- ER+ HER2- Tumoren 83 %

F-18 FDG PET/CT (Supine Position) - Detektion axillärer Metastasen (n=44)

- Sensitivität 73%
- Spezifität 100%

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

10

FDG-PET/CT beim Mammakarzinom

10

- S3-Leitlinie Mammakarzinom
- FDG-PET/CT beim Mammakarzinom
 - Diagnose
 - Staging
 - Re-Staging
- Ermittlung des Therapieansprechens
- Standardisierung
- Zusammenfassung

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

11

Mammakarzinom FDG-PET/CT: Primärstaging (axilläre LK)

11

Cooper et al., Eur J Surg Oncol, 2011

Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis

26 Studien (n = 2591 Patientinnen)

- Mittlere Sensitivität 63% (95% CI: 52-74%; range 20-100%)
- Mittlere Spezifität 94% (95% CI: 91-96%; range 75-100%).

- Geringere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Sentinel Biopsie
- Kein routinemäßiger Einsatz der PET/CT in der Evaluation klinisch nodal negativer Patientinnen

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

Mammakarzinom FDG-PET/CT - Primär – Fall #1

12

Patient: ♀, 62 Jahre

Diagnose: Invasives Mammakarzinom links
pT3b pN2b V0 L0 Pn1 R2 G2

Anamnese: Z. n. Ablatio mammae links mit axillärer SLNE links
CT-Thorax / Abdomen mit KM – mehrere unklare
hypodense Leberläsionen

Fragestellung: Staging - zum Ausschluss / Nachweis einer Metastasierung
bei unklarer konventioneller BG

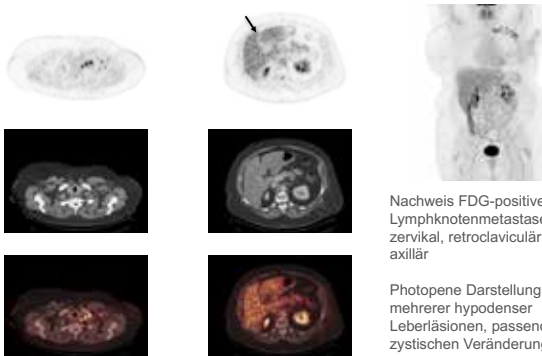
B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

13

Mammakarzinom FDG-PET/CT - Primär – Fall #1

13



B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

Mamma-Ca. FDG-PET/CT Primärstaging (dist. Metastasen)

14

Sun et al, Eur J Gynaecol Oncol 2015

Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis

6 Studien (609 Patienten)

- Sensitivität 0.99 (95% CI = 0.88-1.00) vs. 0.57 (95% CI = 0.37-0.74)
- Spezifität 0.95 (95% CI = 0.89-0.98) vs. 0.88 (95% CI = 0.78-0.94)

- Im Vergleich zur konventionellen Bildgebung exzellente diagnostische Performance der Ganzkörper F-18 FDG PET/CT beim Staging des Mammakarzinoms

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

15

Mammakarzinom FDG-PET/CT Primärstaging – Einfluss auf die Therapieplanung

15

Cochet et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014

¹⁸F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations

142 Patientinnen (mind. T2 Primärtumor)

Vergleich konventionelle Bildgebung (Mammographie u/o Brust-Ultraschall, Bone Scan, abdominaler Ultraschall u/o CT) mit FDG PET/CT

- 21% Upstaging durch PET/CT einschl. 8% Stage II oder III zu Stage IV
- 16% Downstaging durch PET/CT, einschl. 3% Stage IV zu Stage II oder III
- Einfluss auf Therapieplanung bei 13%
 - Signifikant bessere prognostische Stratifikation durch PET/CT Staging ($p < 0.0001$)
 - In der multivariaten Analyse nur PET/CT signifikant assoziiert mit PFS ($p < 0.0001$)

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

Mammakarzinom FDG-PET/CT Primärstaging – Einfluss auf die Therapieplanung

16

Table 2. Studies evaluating FDG-PET/CT for the initial staging in patients with breast cancer

Reference	Staging	No. of patients	Effect of FDG-PET/CT results	Modification in initial staging	Modification in treatment plan
Yang et al. [10]	Subcutaneous breast cancer	22	22/0*	50%	NA
Guidice et al. [19]	0-III	59	0%	10%	15%
Montemurlo et al. [20]	II-IV	40	0%	0%	NA
Epstein et al. [20]	Stage I-IV	40	0%	0%	40%
Cartier et al. [18]	Subcutaneous breast cancer	41	17%	17%	NA
Arborelius et al. [47]	Subcutaneous breast cancer	39	16/0*	10/0*	NA
Andersson et al. [19]	0-III	40	17%	NA	17%
Seguin et al. [19]	0-III	70	17%	NA	NA
Falchauer et al. [19]	0-III	131	18.3% (24/131)	18.3% (24/131)	18.3% (24/131)
Kragger et al. [20]	I-III	140	0%	0%	13%
Gawrych et al. [19]	0-III	151	18%	20%	17.2%, 16.6%, 17.9%, 17.9%, 18.6%, 18.6%
Kristensen et al. [19]	0-III	154	NA	17%	NA
Cochet et al. [20]	Large (T2-III)	142	13%	13%	13%
Roelke et al. [24]	I-III	154	NA	17.5%, 18.3%, 18.6%, 18.6%	NA

NA: not available

* Studies that included whole-body PET/CT for initial staging

Kitajima et al., Jpn J Radiol 2016, Review

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

Änderung durch
FDG PET/CT

- Staging
6 – 46%
- Behandlungsplan
7 – 48%

17

FDG-PET/CT beim Mammakarzinom

17

- S3-Leitlinie Mammakarzinom
- FDG-PET/CT beim Mammakarzinom
 - Diagnose
 - Staging
 - Re-Staging
- Ermittlung des Therapieansprechens
- Standardisierung
- Zusammenfassung

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

Mammakarzinom FDG-PET/CT: Re-Staging

18

Systematischer Review

- PET und PET/CT; MEDLINE und EMBASE – Mai 2009
- N=28 Reviews

PET: Sensitivität 89% (CT: 79%)
Spezifität 93% (CT: 83%)

PET/CT: Sensitivität 95% (CT: 80%)

- Die FDG-PET/CT ist der alleinigen CT und PET überlegen
- Die FDG-PET/CT ersetzt nicht die konventionellen Bildgebung, sondern ergänzt sie

[Pennant et al., Health Technology Assessment 2010; Vol. 14: No. 50]

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

19

Mammakarzinom FDG-PET/CT: Re-Staging Kosteneffizienanalyse

19

“An economic evaluation of PET and PET/CT for the diagnosis of breast cancer recurrence”

- Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis (ICER) (“Incremental Cost-Effectiveness-Ratio”)
 - PET vs. konventionelles Vorgehen: 29.300 £ pro QALY
 - PET/CT vs. konventionelles Vorgehen: 29.700 £ pro QALY
 - PET/CT kombiniert mit konventionellem Vorgehen vs. PET/CT: 42.100 £ pro QALY

- Probabilistische Empfindlichkeitsanalyse:
Investitionsbereitschaft (Schwelle): 20.000 £ pro QALY
- Einsatz der PET/CT in der Rezidivsituation tendenziell nicht kosteneffektiv

[Auguste et al., Health Technology Assessment 2011; Vol. 15: No. 18]

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

Mammakarzinom FDG-PET/CT: Re-Staging

20

Sawicki et al., Eur J Radiol 2016

Evaluation of ¹⁸F-FDG PET/MRI, ¹⁸F-FDG PET/CT, MRI, and CT in whole-body staging of recurrent breast cancer

Referenzstandard: Histologie/Follow Up

21 Patienten mit rezidivierendem Mammakarzinom

Anteil an korrekt identifizierten Läsionen:

- FDG PET/MRT 98.5%
- FDG PET/CT 94.8%
- MRT 88.1%
- CT 57.5%

Interobserver-Agreement hoch bei FDG PET/MRT und FDG PET/CT, moderat bei MRT, gering bei CT

- Beste diagnostische Performance für FDG PET/MRT

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

21

Mammakarzinom FDG-PET/CT: Re-Staging

21

Kitajima et al., Jpn J Radiol 2016 – **Systematic Review**

References	No. of patients	FDG-PET/CT result				
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Fargnoli et al. [36]	38	94 %	84 %	89 %	91 %	90 %
Radiou et al. [37]	46	85 %	78 %	81 %	81 %	83 %
Hong et al. [38]	34	96 %	89 %	96 %	90 %	94 %
Verhulst et al. [39]	44	NA	NA	NA	NA	91 %
Schmitt et al. [40]	33	91 %	90 %	96 %	81 %	91 %
Dierker et al. [41]	52	85 %	100 %	100 %	83 %	96 %
Aukema et al. [42]	56	87 %	92 %	94 %	96 %	95 %
Grosche et al. [43]	89	NA	NA	NA	NA	NA
Evangelista [44]	111	81 %	52 %	41 %	87 %	60 %
Champion et al. [45]	228	94 %	85 %	97 %	74 %	92 %
Matsumoto et al. [46]	47	99 %	91 %	92 %	95 %	94 %
Mansueti et al. [47]	111	89 %	85 %	93 %	97 %	95 %
Cochet et al. [48]	65	83 %	99 %	95 %	86 %	92 %
Yang et al. [49]	1161	88 %	89 %	96 %	96 %	96 %

PPV positive predictive value; NPV negative predictive value; NA not available

FDG PET/CT Restaging
Sensitivität 81% - 99%
Spezifität 52% - 100%

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

Mammakarzinom FDG-PET/CT – Restaging – Fall #2

22

Patient: ♀, 56 Jahre

Diagnose: Mammakarzinom rechts, initial: pT1bpN0L0V0R0G3;
ED 06/2011

Anamnese: Z. n. BET rechts und SLNE rechts 07/2011
Z. n. lokoregionärer Radiatio im Anschluss

Aktuell: 10/2015 klinisch V. a. fokale Veränderungen rechts axillär

Fragestellung: Re-Staging?

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

29

Mammakarzinom FDG-PET/CT – Therapieansprechen

29

Table 3. Studies evaluating the performance of ¹⁸F-FDG PET imaging parameters for predicting pathological complete response (pCR) in breast cancer patients.

Reference	No. of patients	Timing of PET	Parameter	OR for pCR	95% CI	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Conclusion
[22]	30	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR
[23]	100	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR
[24]	100	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR
[25]	100	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR
[26]	100	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR
[27]	100	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR
[28]	100	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR
[29]	100	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR
[30]	100	Baseline	ΔSUV _{max}	0.18	0.05-0.65	95%	83%	95%	83%	ΔSUV _{max} < 50% predicted pCR

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

30

Mammakarzinom FDG-PET/CT – Therapieansprechen

30

Schelling et al., J Clin Oncol 2000

Positron emission tomography using F-18 Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer

- 22 Pat. mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom
- FDG PET/CT vor sowie nach dem 1. und 2. Zyklus Chemotherapie – Korrelation mit histopathologischer Response "gross residual disease (GRD)" oder "minimal residual disease (MRD)"

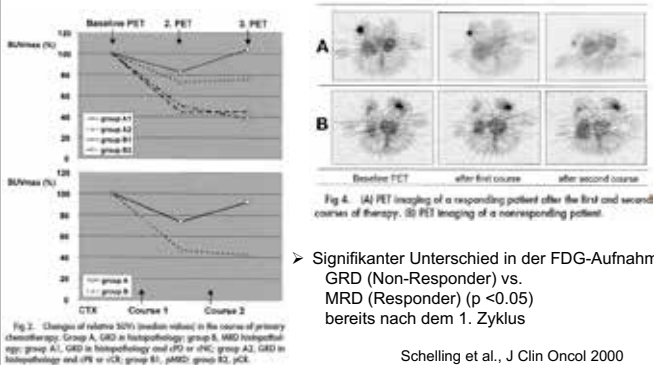
B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

31

Mammakarzinom FDG-PET/CT – Therapieansprechen

31



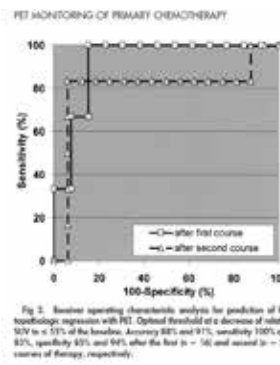
B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

32

Mammakarzinom FDG-PET/CT – Therapieansprechen

32



B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

33

Mammakarzinom FDG-PET/CT – Therapieansprechen

33

De Cremoux et al., Oncotarget 2018

¹⁸F-FDG-PET/CT and molecular markers to predict response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in HER2-negative advanced luminal breast cancers patients.

Metabolische PET Parameter bei Diagnose und nach zwei Zyklen Chemotherapie bei 75 Pat. - komplette pathologische Response (pCR) als Surrogat Endpunkt

- ΔSUV_{max} hoch assoziiert mit kompletter histopathologischer Response (pCR) (p=0.008)
- ΔSUV_{max} signifikant assoziiert mit Event-freiem Überleben (p=0.047)
- ΔSUV_{max} hat prädiktiven und prognostischen Wert bei ER-positiven /HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinomen

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

34

Mammakarzinom FDG-PET/CT – Therapieansprechen

34

Groheux et al., Eur J Nucl Med Imaging 2018

Tumor metabolism assessed by FDG-PET/CT and tumor proliferation assessed by genomic grade index to predict response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer.

Metabolische PET Parameter vor und nach zwei Zyklen Chemotherapie bei 55 Pat. - Vergleich mit kompletter histopathologischer Response (pCR) im OP Präparat

- ΔSUV_{max} hoch assoziiert mit kompletter histopathologischer Response (pCR) (p=0.0001), nicht jedoch der Baseline SUV
- ΔSUV_{max} und histopathologische Response assoziiert mit Event-freiem Überleben (p=0.048 bzw. 0.014)
- ΔSUV_{max} während neoadjuvanter Therapie relevanter Parameter in der Prädiktion von pCR und Prognose von triple negativen Mammakarzinomen

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

35

Mammakarzinom – Therapieansprechen PET/MRT

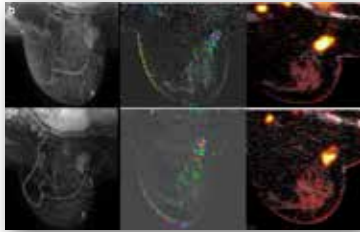
Pengel et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014

35

Vergleichbare Wertigkeit der Interim - FDG PET und MRT in der Beurteilung des Therapieansprechens/Prädiktion der kompletten histopathologischen Response (pCR) unter neoadjuvanter Therapie

AUC
für die relative Reduktion des

MRT Tumordiameters 0,79
FDG PET SUVmax 0,78



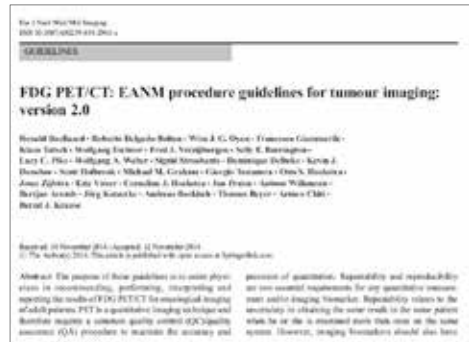
B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

36

FDG-PET/CT – Standardisierung

36



[Boellaard R, ... and Krause. EJNMMI. 2015]

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

37

FDG-PET/CT – Akkreditierung der PET/CT Tomographen

37



[Kaalep A et al. EJNMMI. 2018]

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

38

FDG-PET/CT – Akkreditierung

38

EANM Research Ltd. (EARL) FDG-PET/CT Akkreditierungsprogramm

Studiendauer: 2010 bis Juli 2016

Sammlung von über 2500 Phantomdatensätzen von ungefähr 200 Systemen und 150 bildgebenden Zentren weltweit

Durchführung und Einsendung von 2 Phantommessungen [NEMA NU2–2007 body phantom]

Average volumetric SUV bias and SUV recovery coefficients (RC) were calculated

data evaluated on the basis of quality control (QC) type, approval status, PET/CT system manufacturer and submission order

[Kaalep A et al. EJNMMI. 2018]

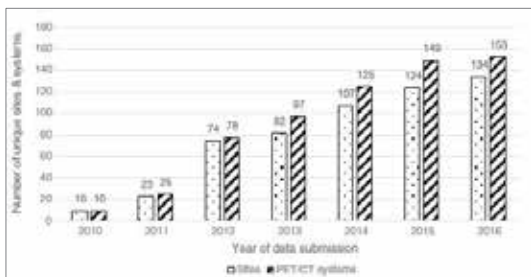
B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

39

FDG-PET/CT – Akkreditierung

39



Number of sites and PET/CT systems participating in the EARL accreditation program. For 2016 data has been collected from January to July

[Kaalep A et al. EJNMMI. 2018]

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

40

FDG-PET/CT – Akkreditierung

40

EANM Research Ltd. (EARL) FDG-PET/CT Akkreditierungsprogramm

SUV bias in 5% (n = 96) of all CalQC submissions (n = 1816) exceeded 10%. After corrective actions following EARL feedback, sites achieved 100% compliance within EARL specifications

30% (n = 1381) of SUVmean and 23% (n = 1095) of SUVmax sphere recoveries from IQQC submissions failed to meet EARL accreditation criteria while after accreditation, failure rate decreased to 12% (n = 360) and 9% (n = 254)

Most systems demonstrated longitudinal SUV bias reproducibility within $\pm 5\%$, while RC values remained stable and generally within $\pm 10\%$ for the four largest and $\pm 20\%$ for the two smallest spheres

[Kaalep A et al. EJNMMI. 2018]

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

41

FDG-PET/CT – PERCIST



41

[Wahl R et al., JNM. 2009]

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

42

FDG-PET/CT – PERCIST V 1.0



42

[Wahl R et al., Radiology. 2016]

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

43

Gepar-PET-Studie

Thema:

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

Start: 2014
Laufzeit: 3–5 Jahre



44

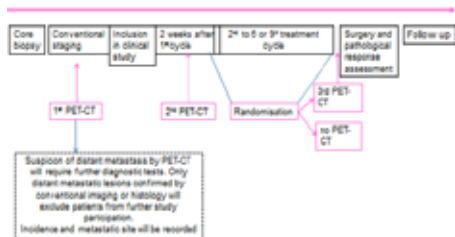
REKRUTIERUNG



45

RANDOMISIERUNG

Gepar-PET study design



46

Gepar-PET-Studie

Studienzentren



47

Mammakarzinom FDG-PET/CT – Zusammenfassung

47

- Primärtumor/T-Staging
 - Eingeschränkte Detektionsraten sowie NPV, insb. bei kleinen Tumoren
 - PEM, PET/Mammographie, PET/MRI
- Nodales Staging
 - FDG PET/CT limitiert: kleine LK-Metastasen falsch negativ
 - FDG-PET/CT ist der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie unterlegen (cN0)
- Detektion extra-axillärer LK, distanter Metastasen (insb. inflammatorisches/lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom, Stad. IIIA bzw. unklare konv. BG) (**ESMO, NCCN**)
[Metaanalyse M-staging: Sens. 99%, Spez. 95%, Sun et al., Eur J Gynaecol Oncol, 2015]
- Re-staging: Sens. 85-99%, Spez. 52-100% (**klinische Auffälligkeiten – S3**)
[Review: Kitajima et al., Jpn J Radiol, 2016]
- Therapieverlauf (v.a. neoadj. Chemo - Studien)

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

48

Mammakarzinom FDG-PET/CT - Staging

48

Guidelines

➤ ESMO Primary Breast Cancer, 2015

"FDG-PET/CT may be useful when **conventional methods are inconclusive**. PET/CT scanning can replace traditional imaging for **staging in high-risk patients** who are candidates for neoadjuvant chemotherapy, as well as those **with locally advanced and/or inflammatory disease** due to their high risk of having metastatic disease."

➤ NCCN Invasive Breast Cancer, V. 01.2016

"PET/CT is a category 2B recommendation for patients with **stage IIIA disease**. FDG PET/CT is most helpful when **standard staging studies are equivocal or suspicious**, especially in the setting of **locally advanced or metastatic disease**."

B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

49

FDG-PET/CT – lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom

49

ESMO
European Society for Medical Oncology
SPECIAL ARTICLE

3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3)

Recommendations	LoE	% Consensus
"Since LABC patients have a significant risk of metastasis, therefore a full staging workup, including a complete history, physical examination, lab tests and imaging of chest and abdomen (preferably CT and bone) prior to initiation of systemic therapy is highly recommended."		
PET-CT, if available, may be used instead of and not on top of CTs and bone scans	2 B	100

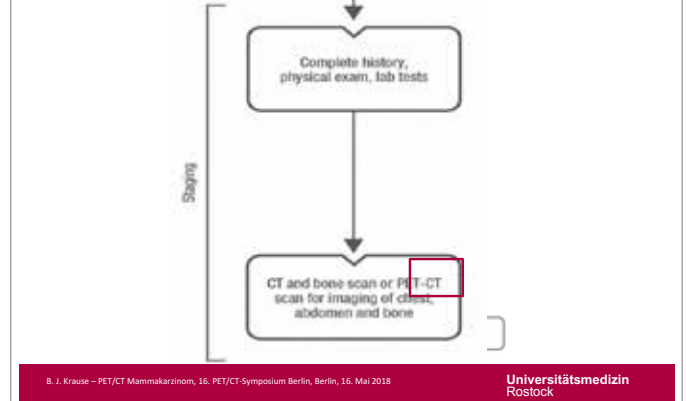
B. J. Krause – PET/CT Mammakarzinom, 16. PET/CT-Symposium Berlin, Berlin, 16. Mai 2018

Universitätsmedizin
Rostock

50

3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC3) – Update 2017

50



OP nach Bildern: Bedeutung der ^{18}F -DOPA-PET/MR in der kurativen Behandlung des kongenitalen Hyperinsulinismus

Prof. Dr. med. Winfried Barthlen

Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Universitätsmedizin Greifswald



01

Hyperinsulinism
Germany - International

OP nach Bildern:
Bedeutung des ^{18}F -DOPA-PET/MR
in der kurativen Behandlung des
kongenitalen Hyperinsulinismus

Winfried Barthlen
Greifswald

Berlin, 16.5.2018

02

CHI forms

focal

diffuse

segmental mosaic

paternal heterozygous mutation
ABCC8 or KCNJ11

Sempoux et al. JCEM 2012

03

ancient „slice technique“

slide by
J. Rahier

04

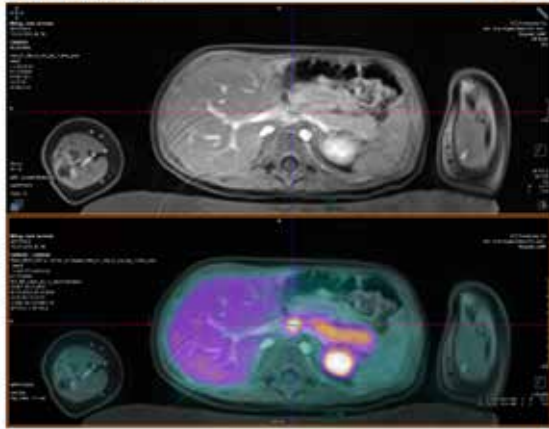
^{18}F -DOPA PET / MR
J.M. 7 months
ABCC8:c.2509C>T;p.(Arg837*)
lanreotide

Prof. Wolfgang Mohnike
DTZ Frankfurter Tor
Berlin

05

18F-DOPA PET / MR
J.M. 7 months

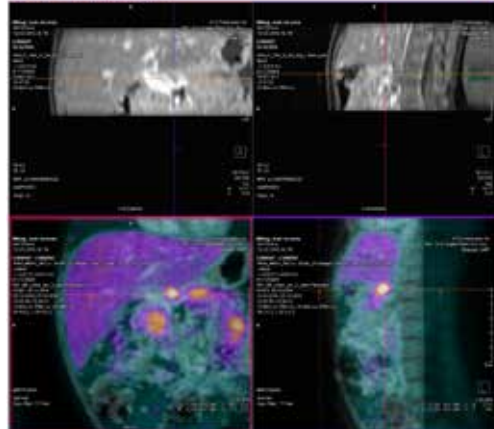
Hyperinsulinism
Germany-International



06

18F-DOPA PET / MRI
J.M. 7 months

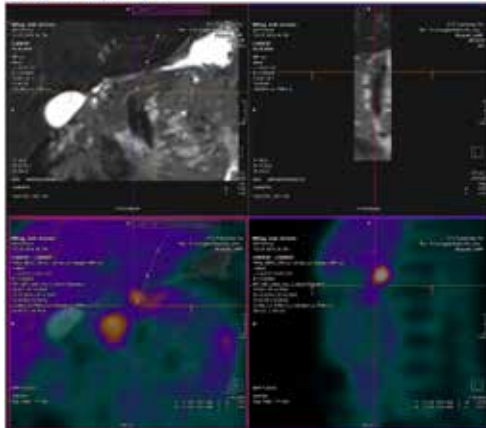
Hyperinsulinism
Germany-International



07

18F-DOPA PET / MR
J.M. 7 months

Hyperinsulinism
Germany-International



pancreatic
duct !

08

J.M. 7 months

Hyperinsulinism
Germany-International

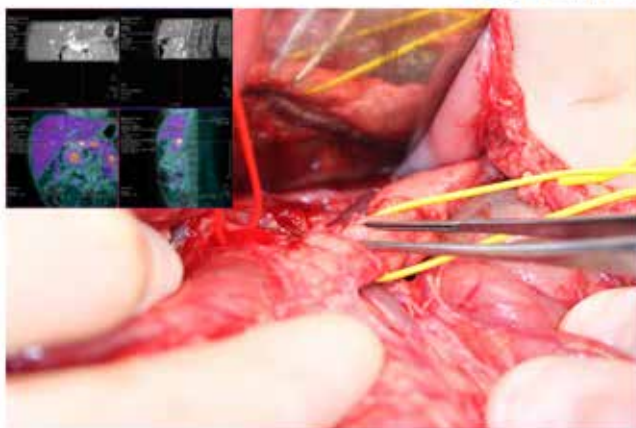


09

J.M. 7 months

frozen section control

Hyperinsulinism
Germany-International

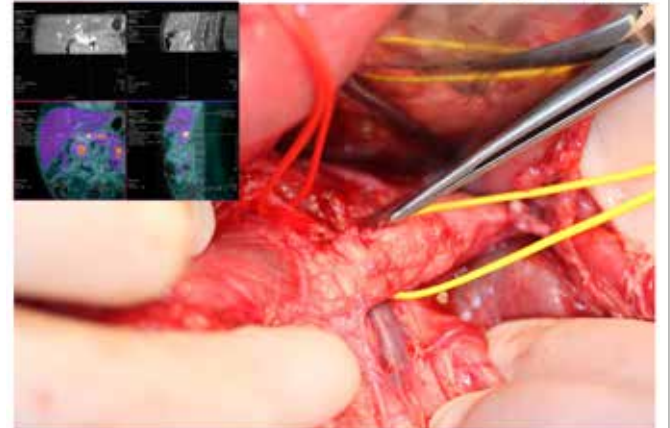


10

J.M. 7 months

after resection

Hyperinsulinism
Germany-International



13

focal lesion

normal



Hyperinsulinism
Germany - International

14



Hyperinsulinism
Germany - International



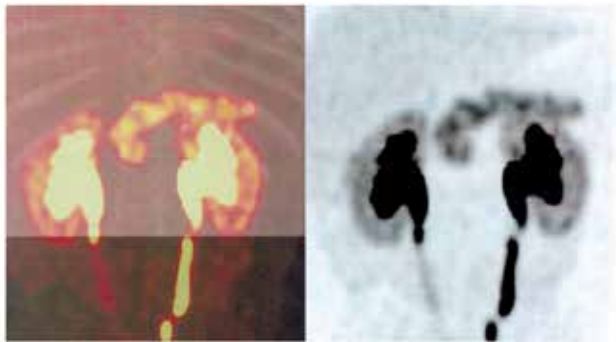
Hyperinsulinism
Germany-International



Roux-en-Y

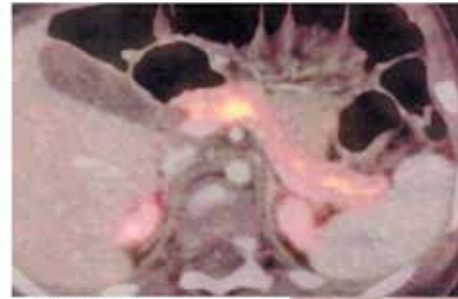
17

Ashton Lee from Malaysia, 17 months old
KCNJ11: c.844G>A, p.E282K



after 20'

18

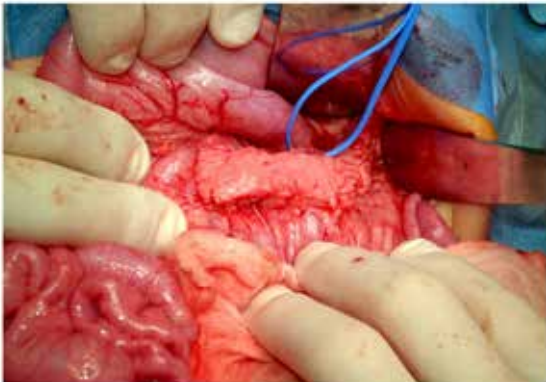


after 40'

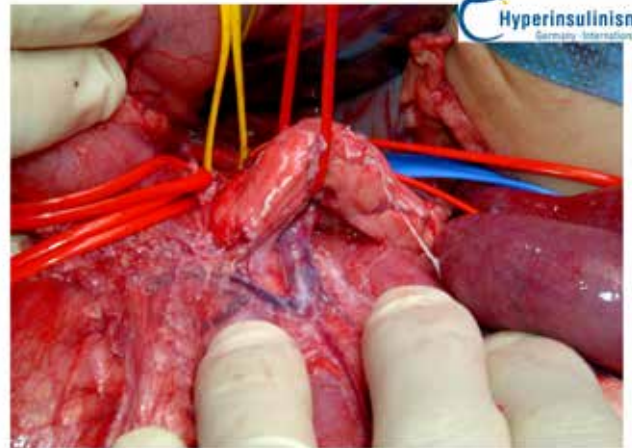
after 60'



19

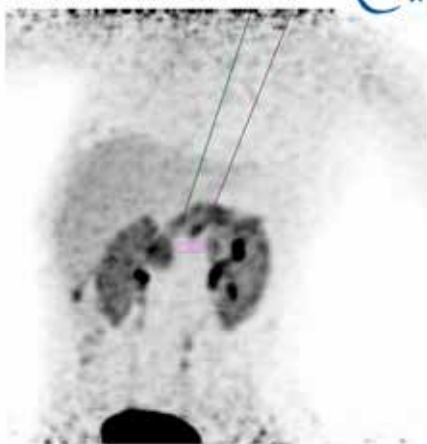


20



21

Gabriela, PET-CT in Berlin, Frankfurter Tor, 10.1.2018

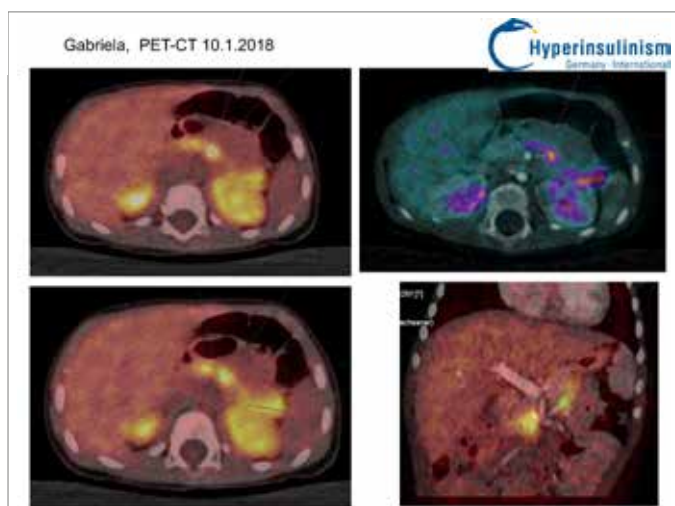


22

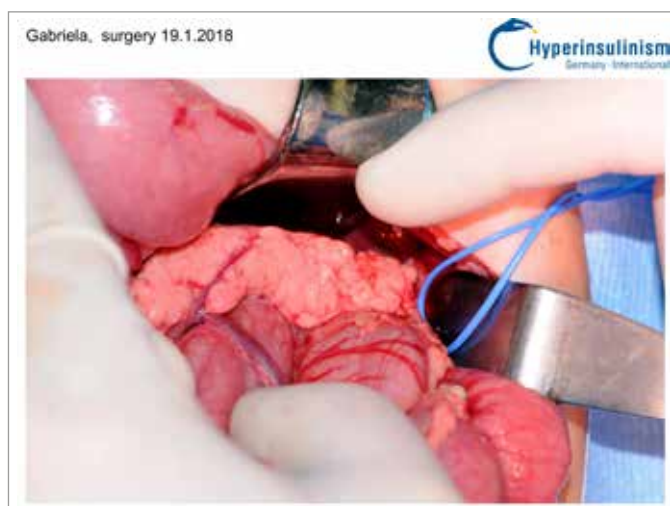
Gabriela, PET-CT 10.1.2018



23



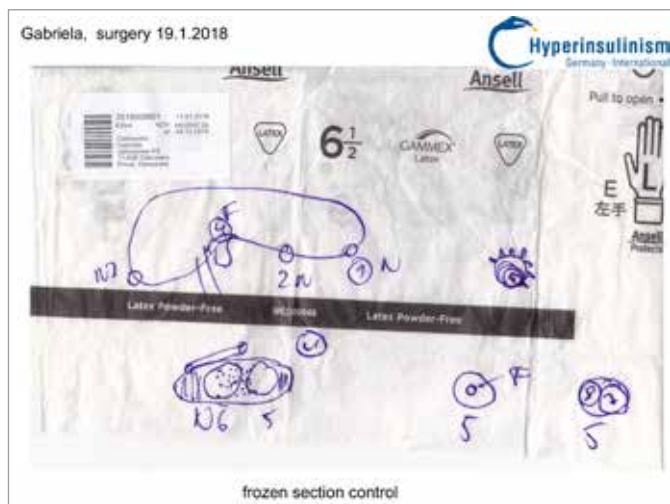
24



25



26



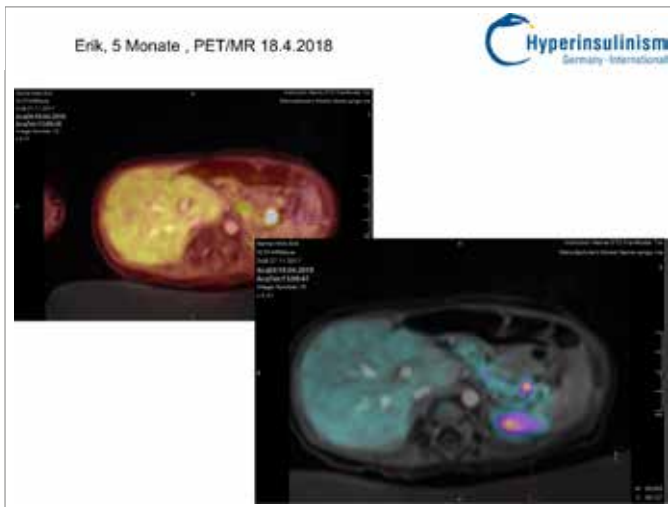
27



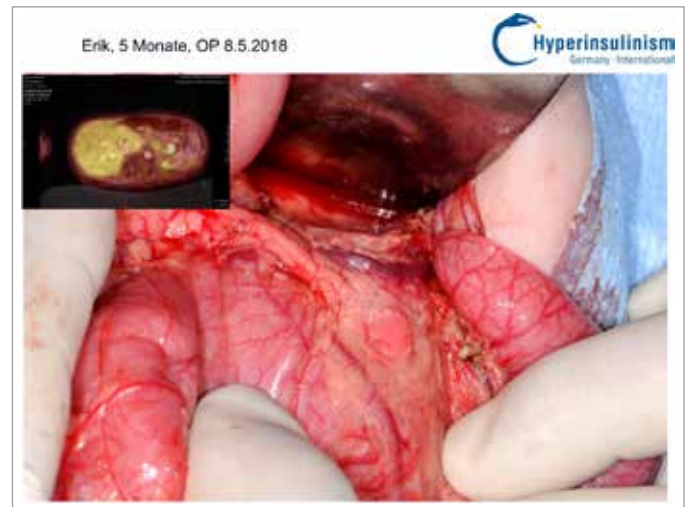
28



29



30



31



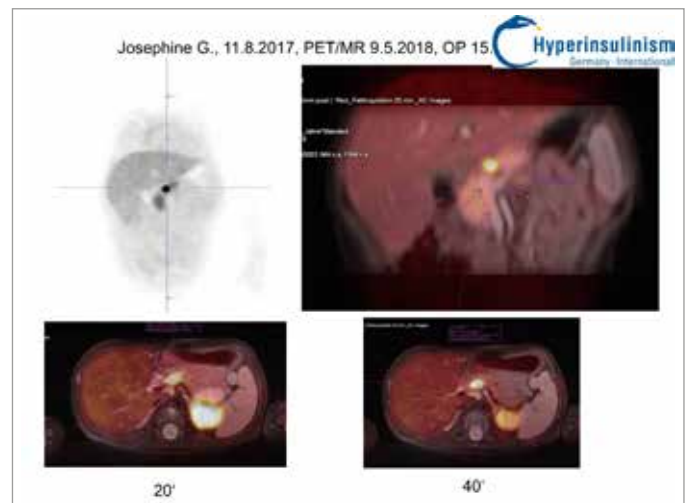
32



33



34



35

Josephine G. OP 15.5.2018



36

Josephine G. OP 15.5.2018



37

Josephine G. OP 15.5.2018

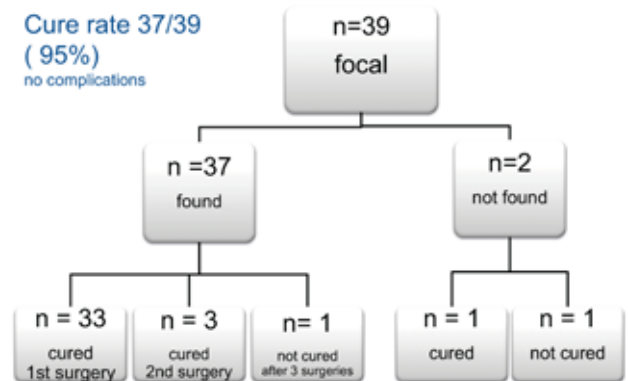


38

Results in focal CHI

December 2009 - May 2018

Cure rate 37/39
(95%)
no complications



39



Referral area pediatric surgery Greifswald

May 2018
all CHI kids
n=61

29 from abroad
(48%)

> London
> Paris
= Philadelphia (USA)

40

thanks!



Strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms – Hybridbildgebung in der modernen Strahlentherapie

Dr. med. Matthias Lampe

Facharzt für Strahlentherapie, DTZ Berlin



01

 **Strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms**

Hybridbildgebung in der modernen Strahlentherapie

Dr. med. Matthias Lampe
Berlin, 16. Mai 2018

Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

02

 **Prostatakarzinome**

Neuerkrankungen:

 2009 **64.960***
Prog. 2014 **70.100***

* Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013) Krebs in Deutschland 2008/2010, 8. Ausgabe, Berlin, S. 88

Hauptbehandlungsoptionen:

- Operation
- Strahlentherapie: Externe Bestrahlung / Brachytherapie

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

03

 **Leitlinie**

Leitlinie 2011

S.25	Statement	neu 2011
Level of Evidence 4	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt.	
Evidenzkennens auf der Grundlage von: [189-400]		
Gesamtabstimmung: 91 %		

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

04

 **Leitlinie**

Auch in der Leitlinie **2018** keine Änderung, da RTx des LA nur mit Diagnostik sinnvoll!

S.47	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 4	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt.	
Evidenzkennens basierend auf: [431, 443, 414, 415]		
Gesamtabstimmung: 100 %		

Dr. Matthias Lampe

Diagnostisch Therapieisches Zentrum 

05



Leitlinie

Aber es gibt Hoffnung ...

4.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	a. Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (nach primär kurativer Therapie, s. Empfehlung 6.2 und 6.3) kann primär eine PET-Hybrid-Bildgebung mit radiolabelierten PSMA-Liganden zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.	
Empfehlungsgrad A	b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern.	
Level of Evidence 2+3 b: 4	a. Level: [196-201] b. Expertenkonsens	

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

06



AGENDA

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

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

07

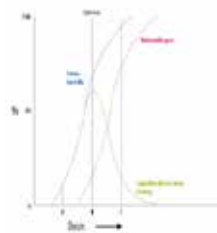


Herausforderung durch die Strahlenbiologie

Hohe Dosis – hohe Tumorkontrolle
Hohe Dosis – hohen Nebenwirkungen

Keine unbegrenzte
Dosissteigerung möglich

➤ **ZIEL:** optimale Dosisverteilung



Holthusen, Hermann, 1936, Strahlentherapie, 57: 15.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

08

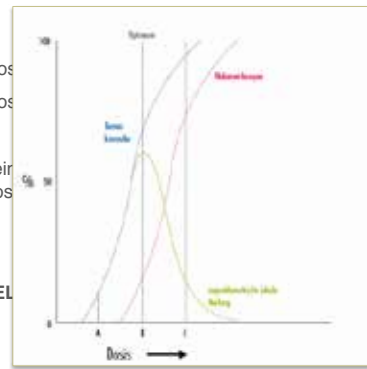


Herausforderung durch die Strahlenbiologie

Hohe Dosis – hohe Tumorkontrolle
Hohe Dosis – hohen Nebenwirkungen

Keine unbegrenzte
Dosissteigerung möglich

➤ **ZIEL:** optimale Dosisverteilung



Holthusen, Hermann, 1936, Strahlentherapie, 57: 15.

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

09



Diagnostische Voraussetzungen

Biologisches Ziel: Lokoregionaler Nachweis der Krebszellen

	Anatomie	Physiologie	Metabolismus	Molekulare Ebene
CT	■			
US	■			
MR	■	■	■	■
PET, SPECT			■	■
Hybrid	■	■	■	■

R. Weissleder et al., Boston Radiology 2007, 47:6-7

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

10



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 Erkrankungsherd

➤ Grundlage der Dosisverteilung

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



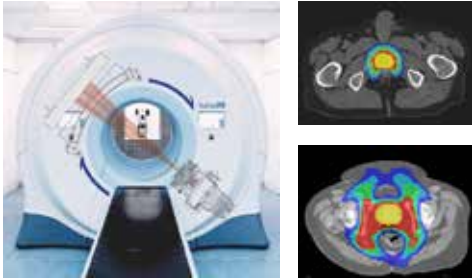
Dr. Matthias Lampe

11



Zielvolumenkonzept

Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie:



Diagnostisch Therapiepeisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

12



Zielvolumenkonzept

Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie:

Standard der ICRU
sieht aktuell eine
uniforme Dosis-
verteilung vor



Diagnostisch Therapiepeisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

13



Zielvolumenkonzept

Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie:

Standard der ICRU
sieht aktuell eine
uniforme Dosis-
verteilung vor



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

Ling et al. (2000)

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

Diagnostisch Therapiepeisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

14



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.

Diagnostisch Therapiepeisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

15



Therapieplanung mit PET/CT

73 jähriger Patient
PSA-Anstieg nach OP und
Bestrahlung



CT



PET

Diagnostisch Therapiepeisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

16

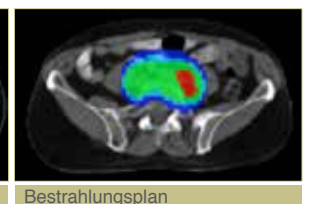


Therapieplanung mit PET/CT

73 jähriger Patient
PSA-Anstieg nach OP und
Bestrahlung



PET/CT



Bestrahlungsplan

Diagnostisch Therapiepeisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

17



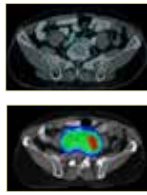
Therapieplanung mit PET/CT

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



Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe



Verknüpfung

Moderne Technik erlaubt sichere Bestrahlung der LK



Adkinson, J. B., et al., 2012, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 82: 184-90.

Müller, A.C., et al., 2012, Strahlenther.Onkol., 188: 982-89.

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

18

19



Verknüpfung

Moderne Technik erlaubt sichere Bestrahlung der LK



Adkinson, J. B., et al., 2012, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 82: 184-90.

Müller, A.C., et al., 2012, Strahlenther.Onkol., 188: 982-89.

Moderne Hybridbildung erlaubt tumorspezifische Darstellung



Cho, S. Y. et al., 2014, Semin Nucl Med, 44: 93-109.

Osborne, J. R. et al., 2013, Urol Oncol, 31: 144-54.

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe



Verknüpfung



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

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

20

21



Verknüpfung

► Moderne Technik erlaubt sichere Bestrahlung der LK

Adkinson, J. B., et al., 2012, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 82: 184-90.

Müller, A.C., et al., 2012, Strahlenther.Onkol., 188: 982-89.

► Moderne Hybridbildung erlaubt tumorspezifische Darstellung

Cho, S. Y. et al., 2014, Semin Nucl Med, 44: 93-109.

Osborne, J. R. et al., 2013, Urol Oncol, 31: 144-54.

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

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe



Therapiesteuerung

PCa häufigste Krebserkrankung des Mannes

⇒ Verursacht die höchsten Krankheitskosten*

ABER:

- Früh diagnostiziert ist Prostatakrebs sehr gut behandelbar, späte Erkrankungsstadien durch Diagnostik limitiert
- Therapieentscheidender Einfluss der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT bei über 50 % der Patienten in Studien belegt

⇒ Potenzial der Kosteneinsparung durch frühzeitige Wahl einer dem Tumorstatus angepassten Therapie

* Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016

Diagnostisch Therapieutisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

22

23



Therapiemanagement mit ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT

Anzahl Patienten mit Befund

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

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

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

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

24



Therapiemanagement mit ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT

TNM-Klassifikation der Patienten

	T1–3	N1	M1a	M1b	o. B.
Konventionelles TNM-Staging	2	3	3	5	45
TNM-Staging nach PSMA	8	16	6	19	22

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

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

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

25



Therapiemanagement

Literaturvergleich

Änderung des (radio)therapeutischen Managements aufgrund der ⁶⁸Ga-PSMA-PET

Autoren	Jahr	Änderung in %
Schiller K, Sauter K, Dewes S et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 44: 1656–1662	2017	45,2
Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 43: 34–41	2016	50,9
Bluemel C, Linke F, Herrmann K et al. Ejmmi Res 6: 78	2016	42,2
Dewes S, Schiller K, Sauter K et al. Radiat Oncol 11: 73	2016	33,3
Habl G, Sauter K, Schiller K et al. Prostate 77: 920–927	2017	46,3
Shakespeare TP Radiat Oncol. doi: 10.1186/s13014-015-0548-8	2015	59,0

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

26



Ausblick

Potenzial:

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

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



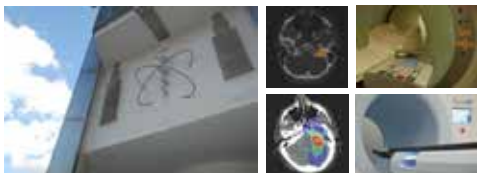
Dr. Matthias Lampe

27



DTZ Berlin

Zentrum für Hybridbildgebung, Strahlentherapie & interventionelle Onkologie



www.berlin-dtz.de

Diagnostisch Therapieisches Zentrum



Dr. Matthias Lampe

Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms mit ^{223}Ra und ^{177}Lu -PSMA

Prof. Dr. med. Hojjat Ahmadzadehfar, MSc

Leiter der Therapiestation, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Bonn

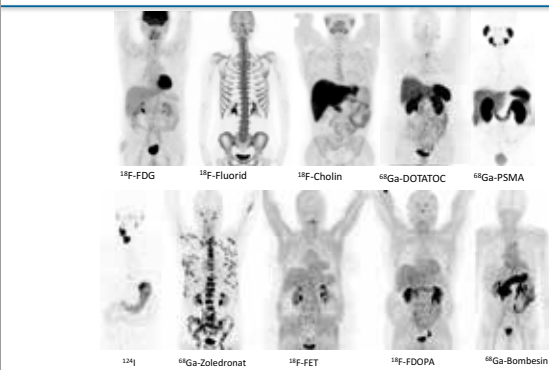


01

Therapie des metastasierten Prostatakarzinom mit ^{223}Ra und ^{177}Lu -PSMA

Prof. Dr. med. Hojjat Ahmadzadehfar, MSc

Nuklearmedizinische Bildgebung 2018



02

03

Theranostics

Ziel der Theranostik ist es, die richtige Therapie für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt zu ermöglichen

Yordanova A., Ahmadzadehfar H., Onco Targets Ther. 2017 Oct 3;10:4821-4828

Seite 3

Theranostics

Theranostic molecule	Iodine	mIBG	SSA	PSMA-ligands	Benzamide/aryloxybenzamide
Target	Thyroid cancer cells	Neurosecretory granules	SSTR, especially the subtype SSTR2	PSMA	Metast.
Preter imaging: SPPECT or PET	^{124}I and ^{131}I	^{123}I -mIBG, ^{125}I -mIBG	SSA labeled with various I/I	^{68}Ga -JMP-1072	^{111}In -BA32
Therapeutic agent	^{131}I	^{177}Lu -mIBG	^{177}Lu -DOTA-TATE ^{177}Lu -DOTA-TOC ^{177}Lu -DOTA-NOC	^{177}Lu -DOTA-TATE ^{177}Lu -DOTA-TOC ^{177}Lu -DOTA-TOC ^{177}Lu -DOTA-TATE ^{177}Lu -PSMA-417	^{177}Lu -BA32 ^{177}Lu -ACF15002
Indication	Thyroid cancer	Neuroblastomas, pheochromocytomas, paragangliomas, medullary thyroid carcinomas, small cell lung cancer	NETs, especially GEP-NEN	Prostatic prostate cancer	Metastatic melanoma

Yordanova A., Ahmadzadehfar H., Onco Targets Ther. 2017 Oct 3;10:4821-4828

Seite 4

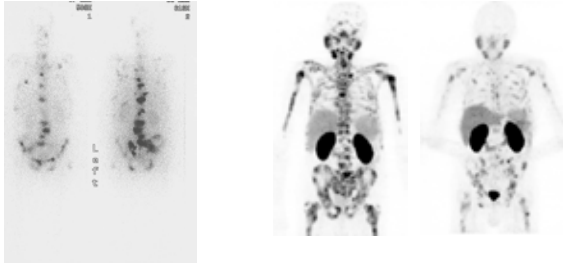
04

05

Theranostics Prostatakarzinom



- Radionuklidtherapie der Knochenmetastasen
- PSMA-basierte Radioligandentherapie



Seite 5

Zugelassene Therapien für die Behandlung der Pat mit mCRPC



Drug	Trial	Disease state	N	Comparator	Median OS (m)	HR
Docetaxel	TAX-321 ¹	Chemonaive	1006	Mitoxantron	18.9 vs. 16.5 (p=0.009)	0.76
Cabazitaxel	TROPIC ²	Post-Docetaxel	755	Mitoxantron	15.1 vs. 12.7 (p<0.0001)	0.70
Abiraterone	COU-AA-301 ³	Post-Docetaxel	1195	Placebo+Prednisone	14.8 vs. 10.9 (p<0.0001)	0.65
Abiraterone	COU-AA-302 ⁴	Chemonaive	1088	Placebo+Prednisone	27.2 vs. NR (p=0.01)	
Ra-223	ALSYMPCA ⁵	Bone-metastatic mCRPC	922	Placebo + BSC	14.9 vs. 11.3 (p<0.001)	0.70
Enzalutamide	AFFIRM ⁶	Post-Docetaxel	1199	Placebo	18.4 vs. 13.6 (p<0.001)	0.631
Enzalutamide	PREVAIL ⁷	Chemonaive	1717	Placebo	32.4 vs. 30.2 (p<0.0001)	0.706

¹Tannock IF et al. NEJM 2004;35(15):1502-12. ²deBono JS et al. Lancet 2010;376:1147-54. ³deBono JS et al. NEJM 2011;364:1996-2005. ⁴Ryan CJ et al. NEJM 2013;369:139-48. ⁵Parker C et al. N Engl J Med 2013; 369:213-223. ⁶Scher HI et al. NEJM 2012;367: 1187-97. ⁷Beer TM et al. ASCO GU 2014, abstract LBA1. ⁸Kantoff PW et al. NEJM 2010; 363: 411-22

06

07

Erstlinientherapie bei Pat mit gutem AZ Symptomatischer Erkrankung

(alphabetische Reihenfolge¹)

- Abirateron
- Docetaxel
- Enzalutamid
- Ra-223



6.37	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsensitiblen, symptomatischer, progredienter Erkrankung mit isolierten Metastasen ohne Nachweis extra-oskärer, disperser Metastasen kann Radium-223 als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Unsystematisch (1A)	
	Quellentherapie: 33 %	

Zweitlinientherapie bei Pat mit gutem AZ

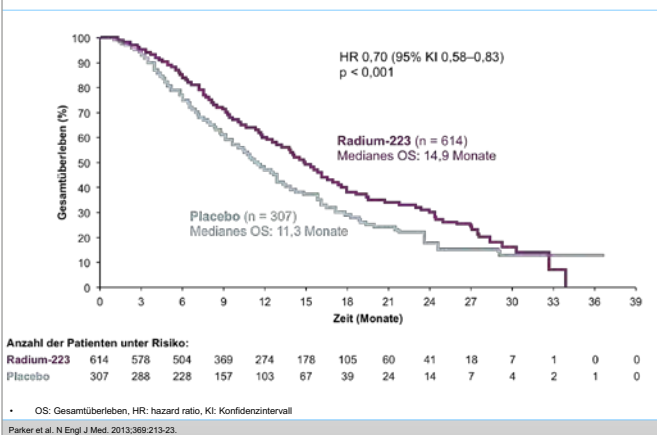


6.40	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsensitiblen, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine zur folgenden Therapie angebotene werden (alphabetische Reihenfolge): • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei isolierten Metastasen. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.11-6.43.	
Level of Evidence 1+	Systematisch (1A)	
	Quellentherapie: 33 %	

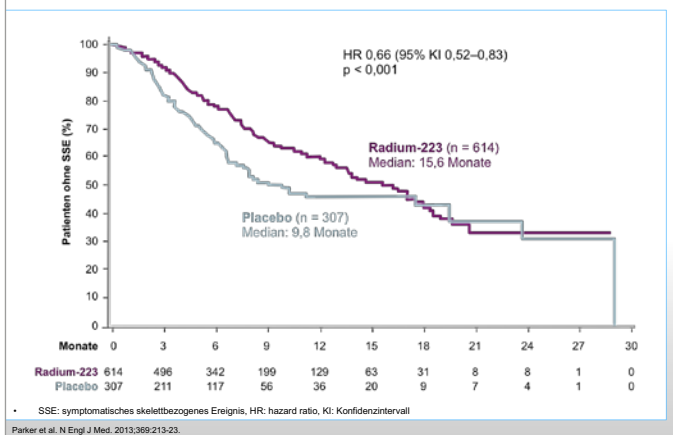
08

09

Gesamtüberleben

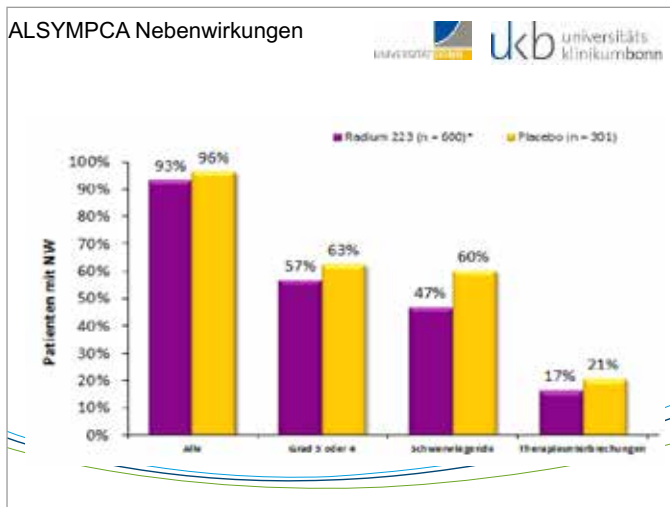


Zeit bis zum ersten SSE

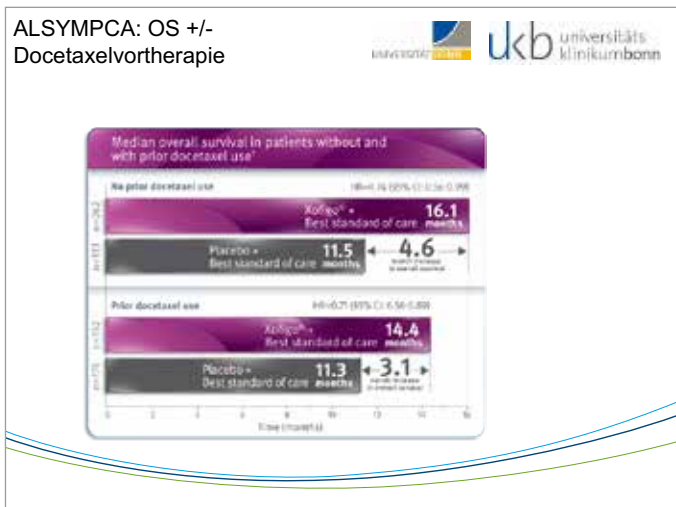
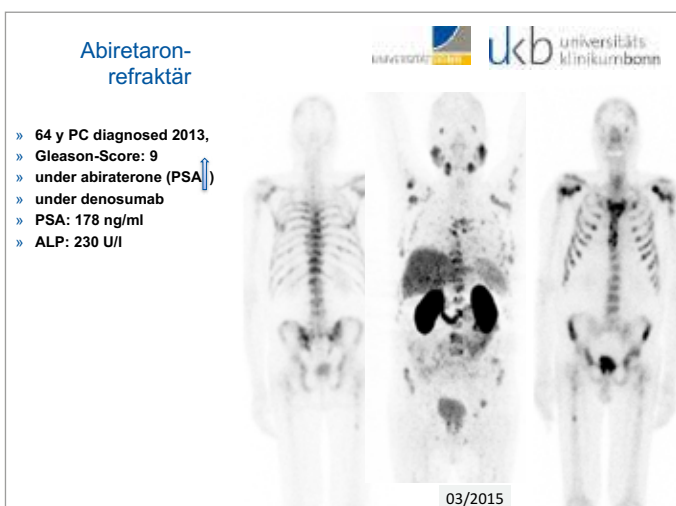
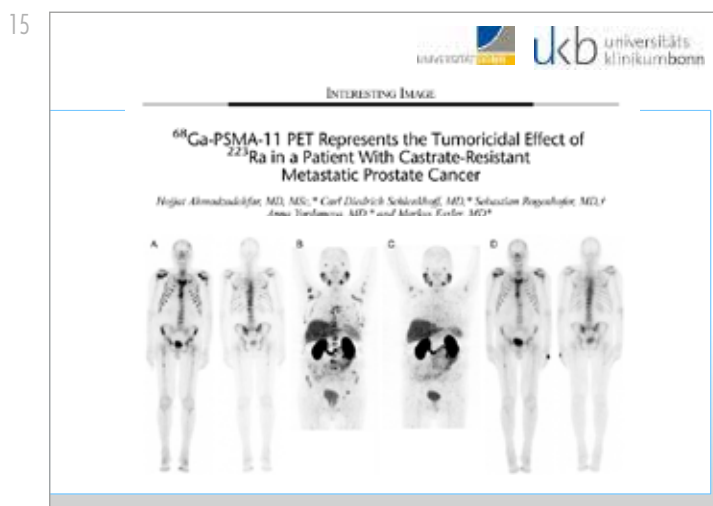
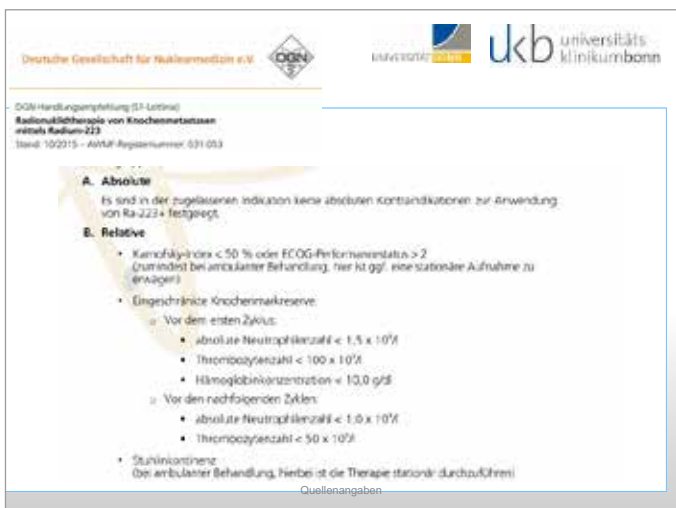
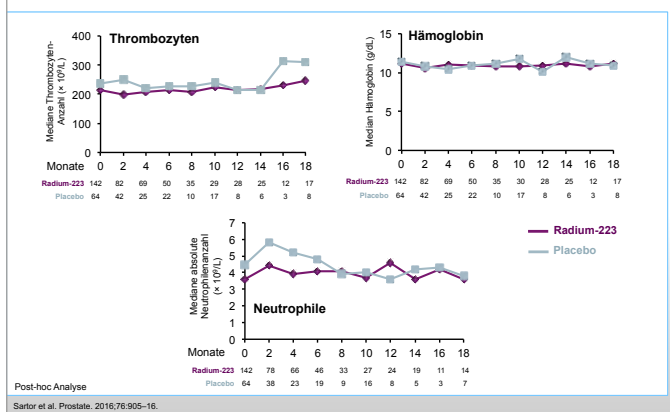


10

11 ALSYMPCA Nebenwirkungen

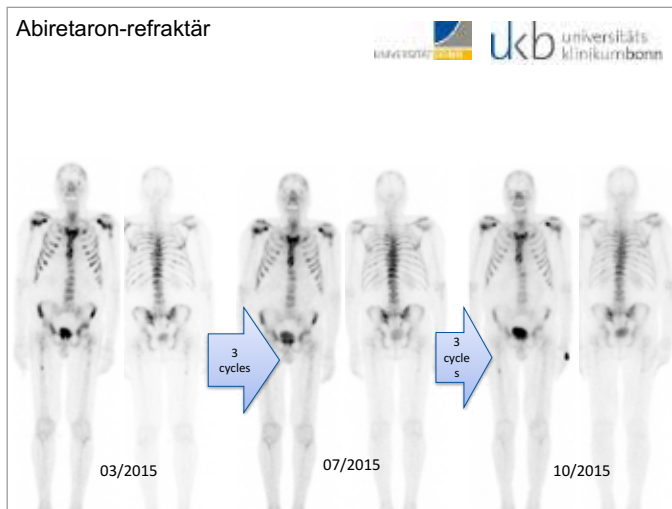


12 ALSYMPCA: OS +/- Docetaxelvorthapie

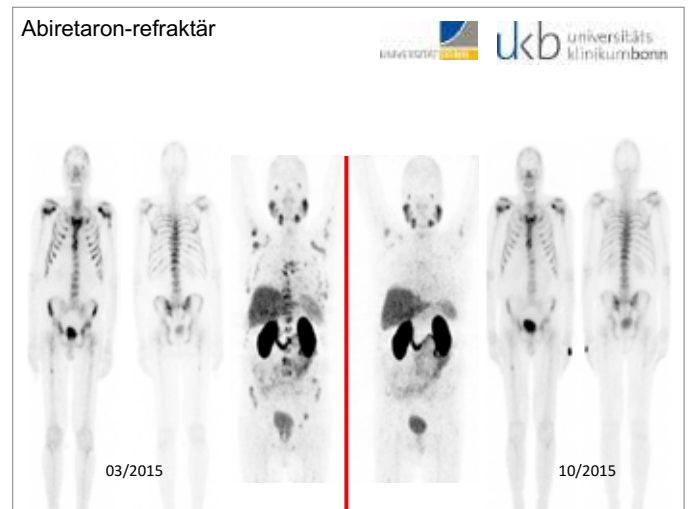
13 Chemotherapie nach vorheriger Therapie mit Radium-223
Hämatologische Werte

17

Abiretaron-refraktär

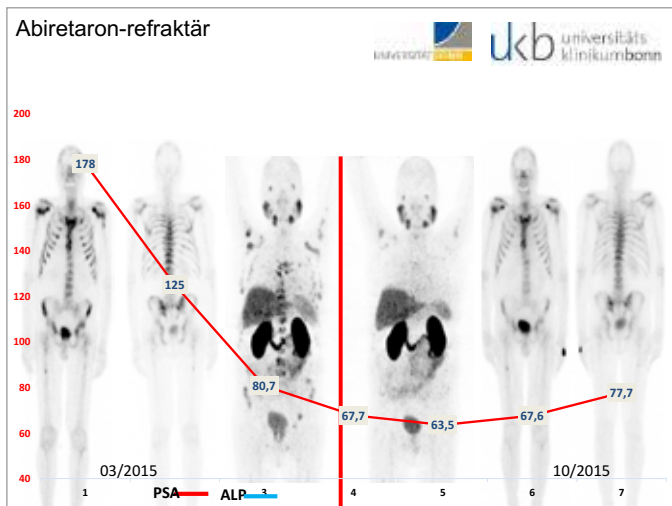


Abiretaron-refraktär

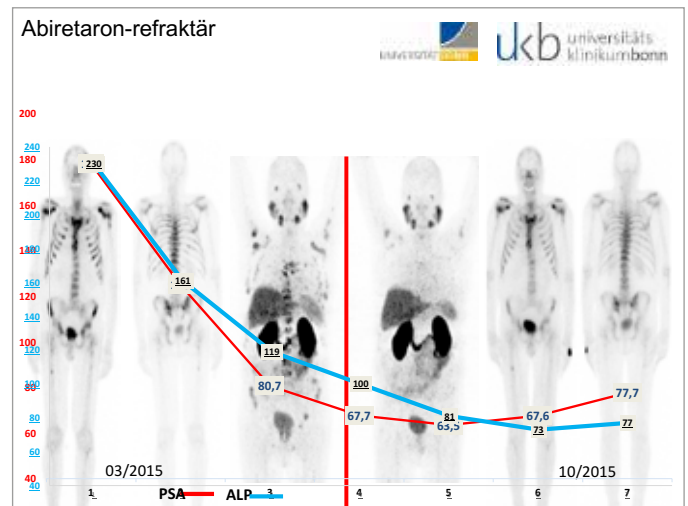


19

Abiretaron-refraktär

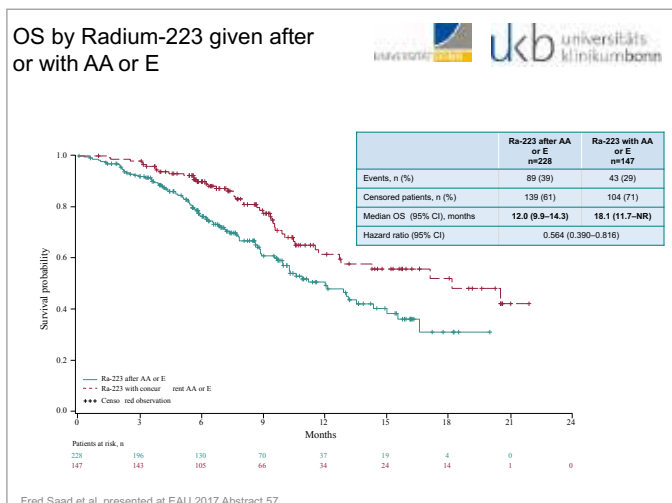


Abiretaron-refraktär



21

OS by Radium-223 given after or with AA or E

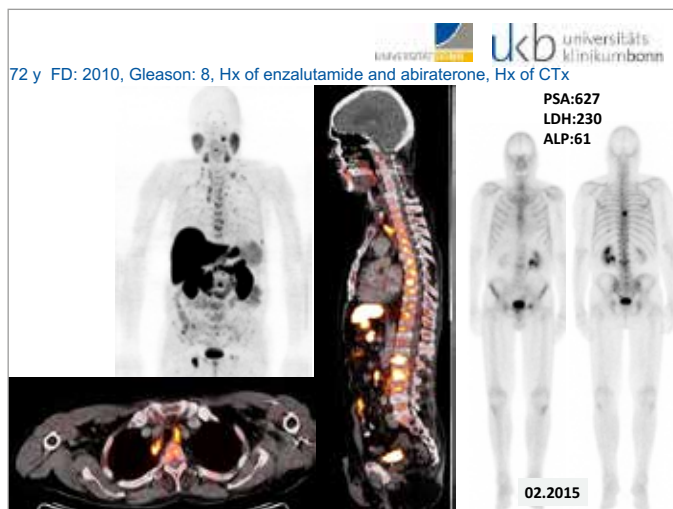


18

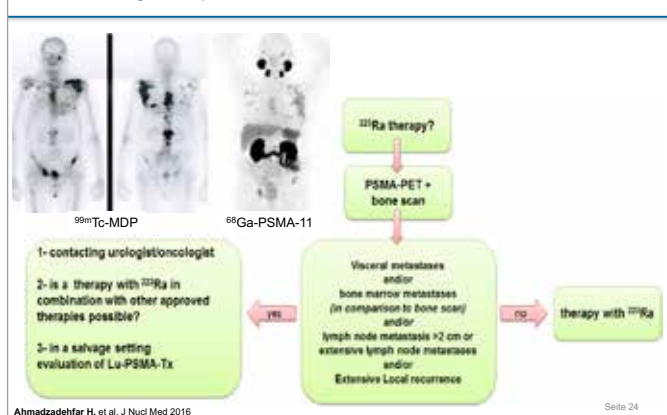
20

22

23



Bone targetet Therapy using Ra-223 PSMA-PET as gate-keeper



24

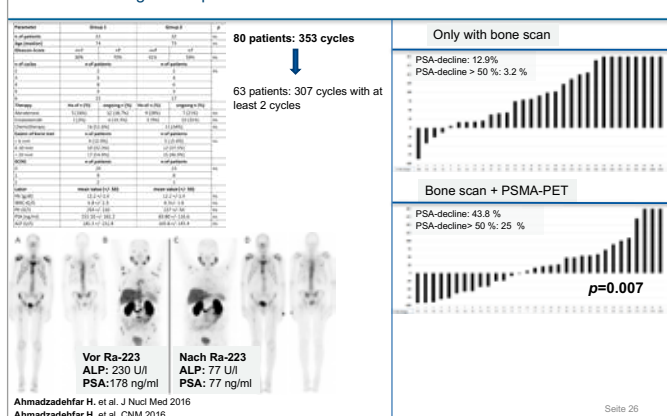
25

Bone targetet Therapy using Ra-223 PSMA-PET as gate-keeper

Parameter	Group 1	Group 2	p
n of patients	31	32	ns
Age (median)	74	73	ns
Gleason-Score	<7 30% >7 70%	<7 42% >7 58%	ns
n of cycles			
2	2	2	ns
3	3	4	
4	8	6	
5	3	3	
6	15	17	
Therapy	Hx of n (%) ongoing n (%)	Hx of n (%) ongoing n (%)	
Abiraterone	5 (16%) 32 (38.7%)	9 (28%) 7 (21%)	ns
Enzalutamide	1 (3%) 5 (13.3%)	3 (9%) 10 (31%)	ns
Chemotherapy	16 (51.6%)	11 (34%)	ns
Extent of bone met	n of patients	n of patients	
< 6 met	4 (12.9%)	5 (15.6%)	ns
6-20 met	10 (32.3%)	12 (37.5%)	
> 20 met	17 (54.8%)	15 (46.9%)	
ECOG	n of patients	n of patients	
0	20	21	ns
1	9	8	
2	2	1	
Labor	mean value (± SD)	mean value (± SD)	
Hb (g/dl)	12.2 ± 1.6	12.2 ± 1.4	ns
WBC (g/l)	6.8 ± 2.3	6.3 ± 1.6	ns
Plt (g/l)	254 ± 110	227 ± 54	ns
PSA (ng/ml)	153.10 ± 162.2	83.80 ± 116.6	ns
ALP (U/l)	185.3 ± 152.8	169.8 ± 145.4	ns

Ahmadzadehfar H. et al. J Nucl Med 2016

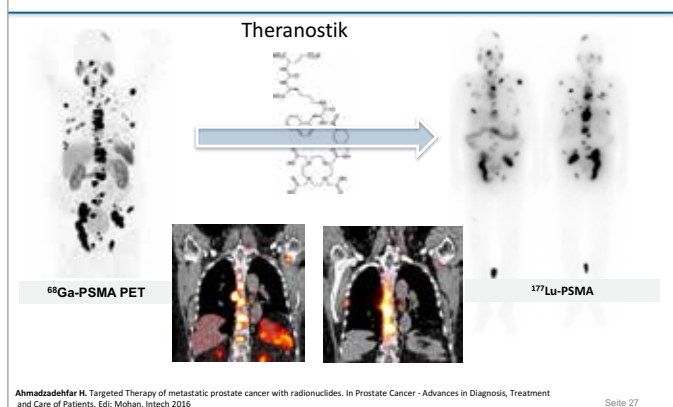
Bone targetet Therapy using Ra-223 PSMA-PET as gate-keeper



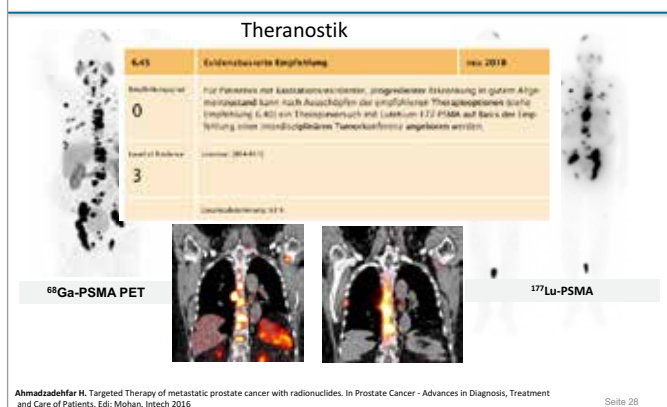
26

27

Radioliganden Therapie des met. Prostatakarzinoms mittels ¹⁷⁷Lu-PSMA-617



Radioliganden Therapie des met. Prostatakarzinoms mittels ¹⁷⁷Lu-PSMA-617



28

29

Radioligand Therapy

Inclusion criteria



- WBC > 2 Tsd./ μ l.
- Hb > 8 g/dl, in the case of symptomatic anaemia a red-blood-cell transfusion should be preceded the therapy.
- Platelets > 75 x 10⁹/l
- Creatinine < 2 mg/dl
- Rule out an obstructive renal disease by using Tc-MAG3 or Tc-DTPA
- ECOG <= 2

Seite 29

¹⁷⁷Lu-PSMA Therapie

Das Ansprechen



- Bis zu 80 % der Patienten zeigen ein Ansprechen auf die Lu-PSMA Therapie hinsichtlich eines PSA-Abfalls

parameters	p-value	p-value multivariate analysis	parameters	p-value	p-value multivariate analysis
Activity (MBq)/weight (kg)	0.62		Total bilirubin	0.18	
Abiraterone	0.69		Hb	0.04	ns
Enzalutamide	0.87		RBC	0.17	
Chemotherapy	0.57		WBS	0.21	
Ra-223	0.27		PSA level	0.15	
Bisphosphonate or denosumab	0.80		SUV max (bone)	0.26	
Number of bone metastases	0.75		SUV max (lymph node)	0.30	
Extent of lymph node metastases	0.38		SUV max bone/liver	0.09	
Existence of liver metastases	0.90		SUV max bone/spleen	0.06	
ECOG performance status	0.19		SUV max lymph node/liver	0.16	
AST	0.23		SUV max lymph node/spleen	0.22	
ALT	0.21		Plt (>300)	0.02	0.01
GGT (>100)	0.008	ns	CRP (>20)	0.009	ns
ALP	0.15		Age (<65)	0.01	ns
LDH	0.04	ns	Gleason score (>10)	0.01	ns
Creatinine	0.19		Regular need for pain medication	0.005	0.0018

Ahmadzadehfar H et al. EJNMMI Res. 2015 Dec;5(1):114
 Ahmadzadehfar et al. Oncotarget 2016 Mar 15;7(11):12477-88
 Rahbar & Ahmadzadehfar et al. J Nucl Med. 2017 Jan;58(1):85-90
 Rahbar K. Ahmadzadehfar H. J Nucl Med. 2016 Apr 7.
 Ferdinandus J. Ahmadzadehfar H. J Nucl Med. 2017 Feb;58(2):312-319
 Rahbar K. Ahmadzadehfar H et al. EJNMMI 2018 Feb;45(2):243-246.
 Ahmadzadehfar et al. Oncotarget. 2017 Oct 7;8(61):103108-103116.
 Ahmadzadehfar et al. EJNMMI 2017 Aug;44(9):1448-1454.
 Rahbar k. Ahmadzadehfar H. EJNMMI. 2016 Jan;45(1):12-19.

30

31

Radioliganden Therapie des met. Prostatakarzinoms

mittels ¹⁷⁷Lu-PSMA-617



75 J Pat



Ahmadzadehfar H. Oncotarget. 2016 Mar 15;7(11):12477-88

Seite 31

BRCA-2 positive Metastasen



66 J Pat

Ahmadzadehfar H. et al. CNM 2018

Seite 32

32

33

¹⁷⁷Lu-PSMA Therapie

Hämatotoxizität

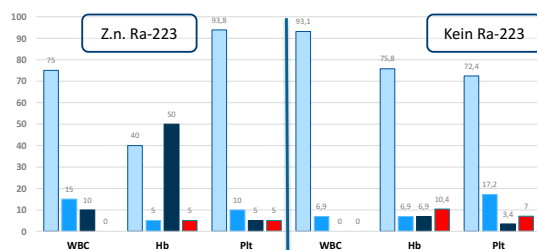


Leukopenie : in 42 % (< 3 % G3)

Anämie : 30-34 % (8-10 % G3)

Thrombozytopenie : in 25-38 % (G3: 4-6%)

CTC 0 CTC 1 CTC 2 CTC 3

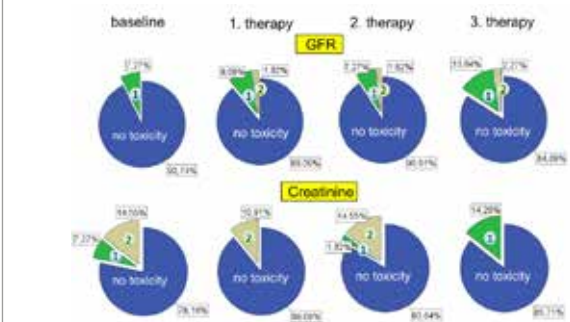


Rahbar & Ahmadzadehfar et al. J Nucl Med. 2017 Jan;58(1):85-90
 Ahmadzadehfar et al. Oncotarget 2016 Mar 15;7(11):12477-88
 Ahmadzadehfar et al. Oncotarget. 2017 Feb 25;8(33):55567-55574

Seite 33

¹⁷⁷Lu-PSMA Therapie

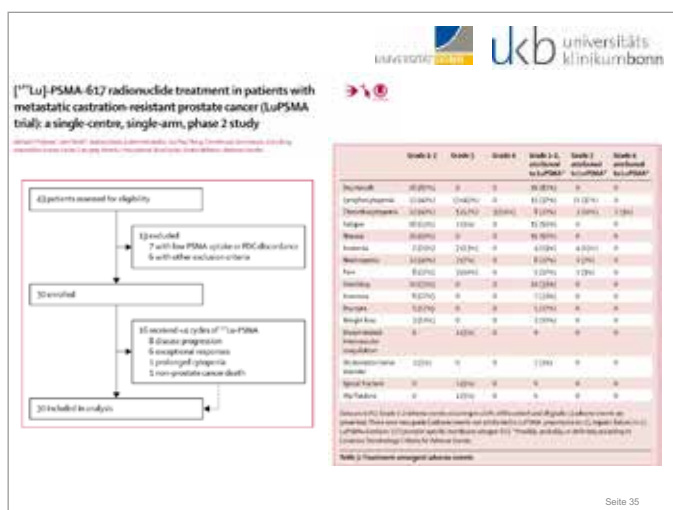
Nephrototoxizität



Yordanova Ahmadzadehfar H. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(9):1473-1479.

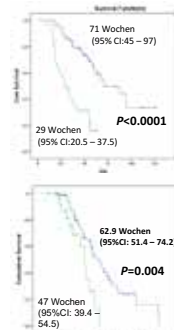
Seite 34

34



¹⁷⁷Lu-PSMA Therapie

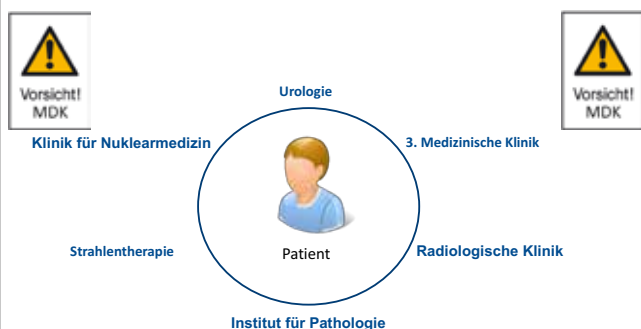
Mediane Überlebenszeit: 56-60 Wochen



Wichtigster prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben:
PSA-Abfall 2 Monate nach dem ersten Zyklus

Ahmadzadehfah et al. Oncotarget. 2017 Oct 7;8(61):103108-103116.
Rahbar k....., Ahmadzadehfah H. EJNMMI. 2018 Jan;45(1):12-19.
Rahbar K....., Ahmadzadehfah H et al. EJNMMI 2018 Feb;45(2):243-246

Ahmadzadehfard et al. E-INMMI 2017 Aug;44(9):1448-1454

Urologische Tumoren
Tumorboard

Seite 37

¹⁷⁷Lu-PSMA Therapie
Konsensus mit dem KCO NRW



Page 29



Conclusion

Ra-223 is an effective therapy – selection criteria

About 70-80 % of patients with mCRPC show a good response to PSMA-Therapy

Patients with a positive response (any PSA-decline) have a longer OS

PSMA therapy has low toxicity profile

Performing repeated cycles of Lu-PSMA-617 after ^{223}Ra seems to be safe, with a very small probability of hematotoxicity

Time for prospective studies (VISION by ENDOCYTE)

Table 40

41





Retrospective Multicentre Analysis of Castration Refractory Metastatic Prostate Cancer Patients Treated by Lu-PSMA-617 (617 trial)

SPONSER
WARMTH

Protocol version: 1.0 dated: 06 April 2018
EudraCT number: not applicable
ClinicalTrials.gov Identifier: not applicable

Coordinating Investigator (CI): Prof. Dr. med. Hojjat Ahmadzadehfard, MSc (University Hospital Bonn)
Co-Cl: Univ. Prof. Dr. med. Irene Virgolini (University Hospital Innsbruck)

42





Inclusion criteria

1. Castration refractory metastatic prostate cancer
2. Age >18 years
3. RLT using ¹⁷⁷Lu-PSMA-617
4. Documented progressive disease prior to the first cycle according to PSA
5. history of therapy with abiraterone or enzalutamide or both, or documented progressive disease under ongoing therapy with one of these agents (prior to ¹⁷⁷Lu-PSMA)
6. PSMA positive metastases (in PSMA scan)
7. ECOG 0-2
8. GFR > 40 mg/dl
9. WBC => 2 x 10⁹/μl; Plt => 70 x 10⁹/μl
10. Bilirubin < 1.5 x upper limit of normal (ULN)
11. AST or ALT ≤ 2.0 x ULN (or ≤ 5.0 x ULN in the presence of liver metastases)
12. At least 6 months follow-up from the time of the first cycle, or the patient died within this time

43

617-Trial




- 1- Germany: Bonn, Cologne, Muenster, Heidelberg, Bad Berka, LMU-Munich
- 2- Austria: Innsbruck
- 3- Australia
-The University of Western Australia
-Centre for Cancer Imaging at the Peter MacCallum Cancer in Melbourne (after publication of their prospective data)
- 4- India: Rajiv Gandhi Cancer Institute
- 5- South africa: University of Pretoria
- 6- Turkey: Istanbul University Department of Nuclear Medicine

44



Prof. Dr. med. Hojjat Ahmadzadehfard, MSc
Oberarzt, Leiter der Therapiestation
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinik Bonn




Die interventionelle Toolbox



Prof. Dr. med. Jens Ricke

Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München

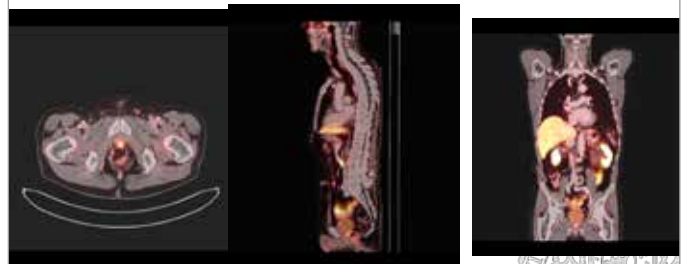
01

LMU KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

DIE INTERVENTIONELLE TOOLBOX
JENS RICKE

02

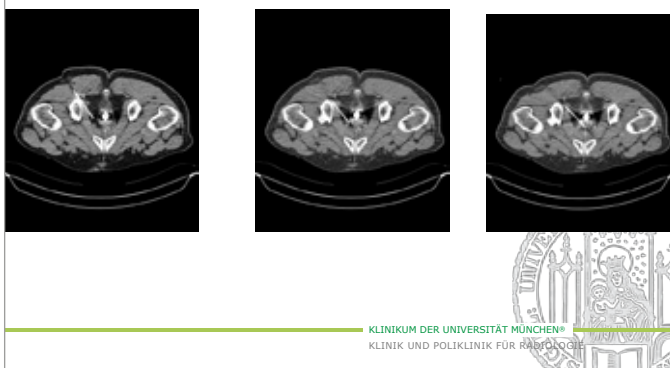
PROSTATA CA NACH RESEKTION, PSA 2.4



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

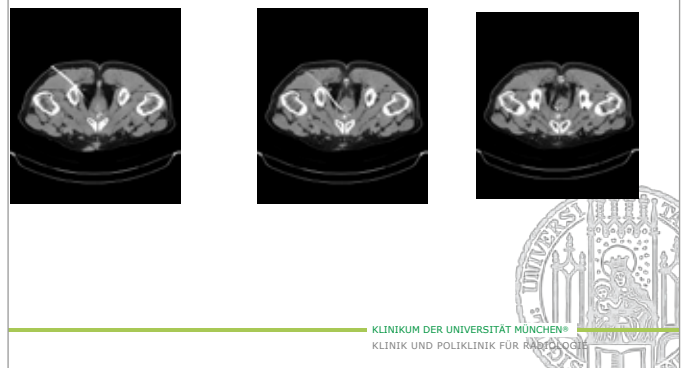
03

PROSTATA CA NACH RESEKTION, PSA 2.4



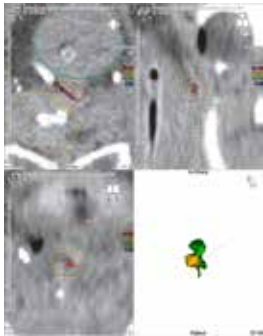
04

PROSTATA CA NACH RESEKTION, PSA 2.4



05

PROSTATA CA NACH RESEKTION, PSA 2.4



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE



06

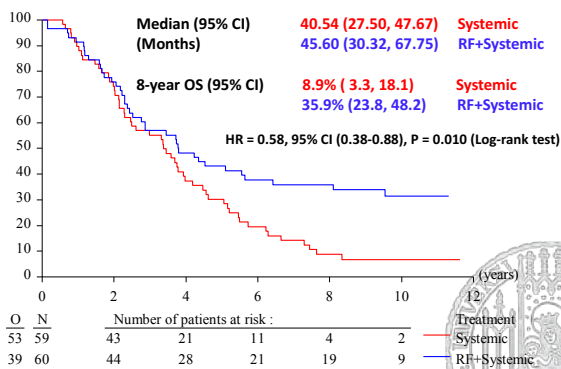


KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

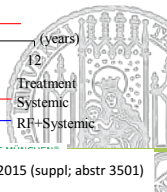


07

OVERALL SURVIVAL



Ruers et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 3501)



08

Thus, treatment strategies for patients with OMD should be based on the possibility of achieving complete ablation of all tumour masses, using surgical R0 resection (complete resection with clear resection margins and no evidence of microscopic residual tumour) and/or LAT, either initially or possibly after induction treatment with systemic therapy, for both the primary tumour and metastases.

Van Cutsem E, Cervantes A, Arnold D et al, ESMO Consensus 2016
Online Ann Oncol, July 2016

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE



09

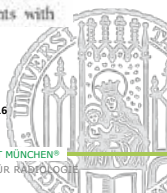
oligometastatic disease

OMD is characterised by the localisation of the disease to a few sites and lesions and is associated with the option to use LAT approaches in patient treatment strategies with a view to improving disease control and therefore clinical outcome in these patients.

Generally, OMD may be characterised by the existence of metastases at up to 2 or occasionally 3 sites and 5 or sometimes more lesions, predominantly visceral and occasionally lymphonodal. Typically, these are the primary, and other involved sites such as the liver, lung, peritoneum, nodes and ovary. Patients with

Van Cutsem E, Cervantes A, Arnold D et al, ESMO Consensus 2016
Online Ann Oncol, July 2016

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE



10

Sensitivität und Spezifität des SSR-basierten PET/CT von NET

Metaanalyse 2012: 16 Studien, 567 Patienten, SMSR PET or PET/CT

Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis

Giorgio Treglia - Paolo Castaldi - Guido Rindi -
Alessandro Giordano - Vittoria Refini

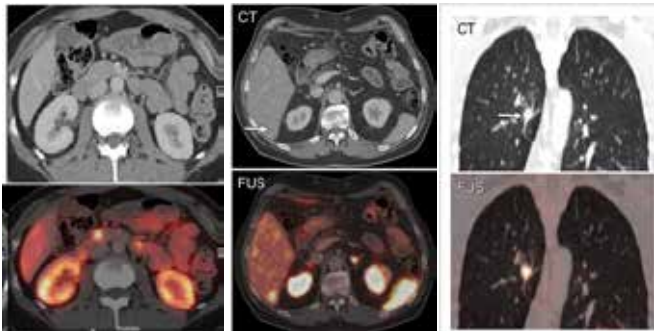
Sensitivität 93% (95% confidence interval [95% CI]: 91–95%)
Spezifität 91% (95% CI: 82–97%)

In patients with suspicious thoracic and/or GEP NETs, SMSR PET and PET/CT demonstrated high sensitivity and specificity. These accurate techniques should be considered as first-line diagnostic imaging methods in patients with suspicious thoracic and/or GEP NETs.

10

11

Ga-DOTATATE- PET/CT bei NET



Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. Radiology 2013; Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. J Nucl Med 2012;11

12

Pt. 2; Day 1 - Intervention



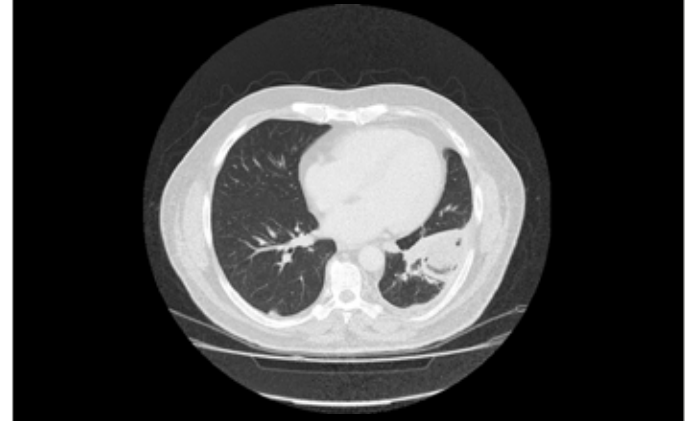
13

Pt. 2; Day 1 - Intervention



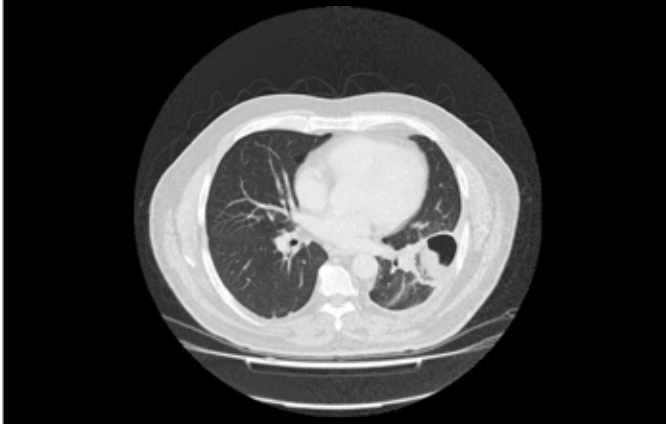
14

Pt. 2; 4 weeks post



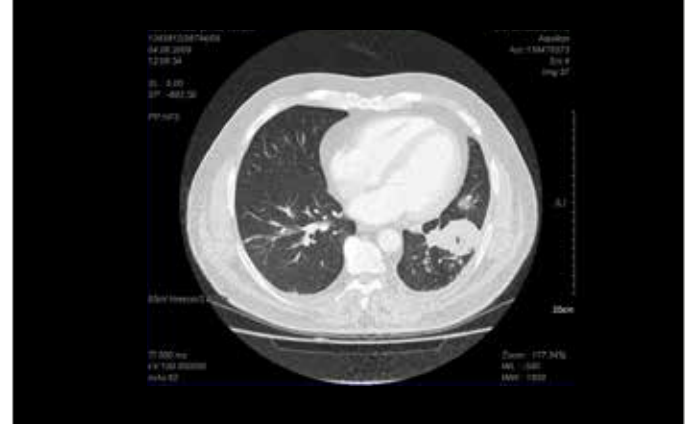
15

Pt. 2; 4 weeks post



16

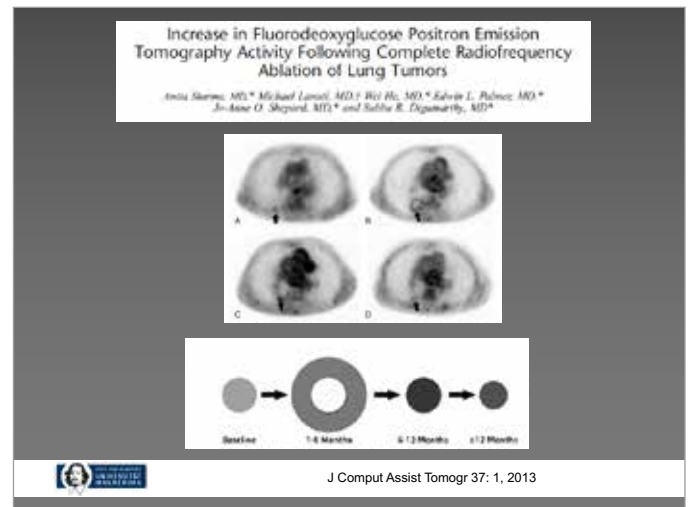
Pt. 2; 4 months post



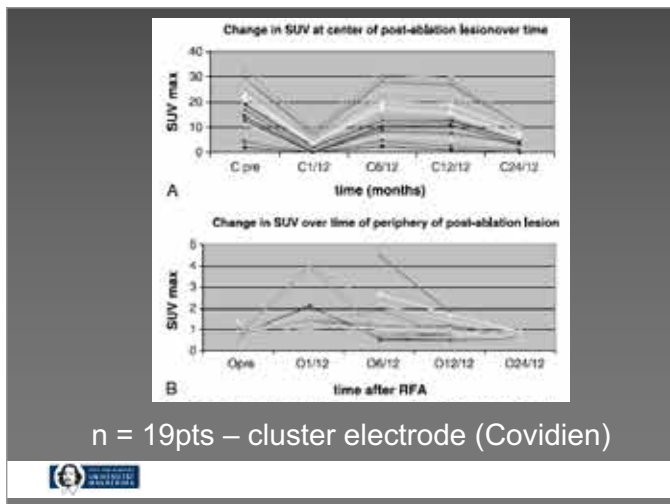
17



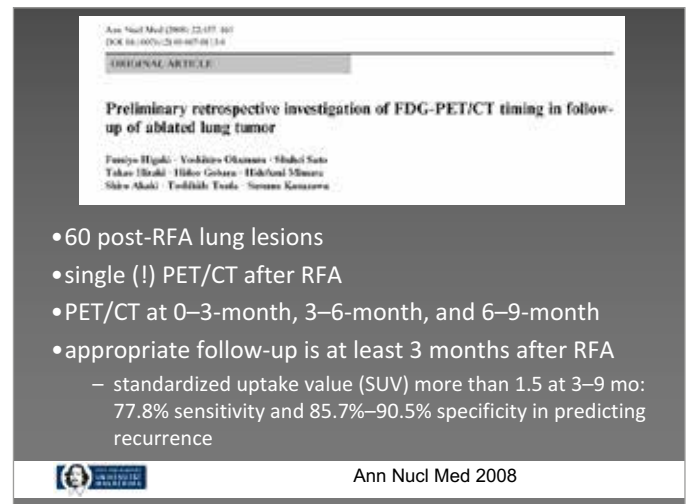
18



19



20



21

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

The SORAMIC trial palliative cohort: an Investigator Initiated Trial

JENS RICKE FOR THE SORAMIC STUDY GROUP

Funded by **SIRTex** **Bayer HealthCare** Sponsored by **UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

22

THE SORAMIC TRIAL: DESIGN AND PRIMARY OBJECTIVE

Study design:

- Prospective, phase II, multicentre, randomized controlled trial
- Study conducted at 38 sites in 12 countries in Europe and Turkey
- **Trial in 3 parts**
 - **Primovist MRI versus contrast-enhanced multislice CT**
 - **Stratification to a palliative vs. a curative treatment strategy**
 - Non-inferiority of MR (first step)
 - Superiority of MR (second step)
 - **RFA + sorafenib versus RFA + placebo (curative intention):**
 - **time-to-recurrence**
 - **SIRT + sorafenib versus sorafenib (palliative intention):**
 - **overall survival**

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

23

PARTICIPANTS



Recruitment rates:

Germany	>200
France	50 – 100
Netherlands	50 – 100
Poland	50 – 100
Italy	20 – 50
UK	20 – 50
Austria	20 – 50
Spain	20 – 50
Slovenia	<20
Switzerland	<20
Turkey	<20
Belgium	<20

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN*
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

KEY PATIENT SELECTION CRITERIA PALLIATION STUDY

Inclusion criteria:

- Child Pugh A through B7
- BCLC B (not eligible for TACE per investigator decision) and C
- Prior resection or local/locoregional procedures permitted
 - Post TACE/TAE: > 3 months interval and revascularization present
 - Extra-hepatic disease (excluding pulmonary metastases) permitted

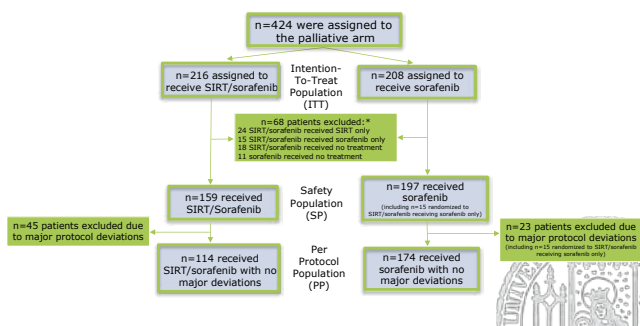
Exclusion criteria:

- Bilirubin above 1.5 times the upper limit of the normal range
- Hepato-pulmonary shunt leading to a lung dose > 30 Gy
- any previous external beam radiation therapy to the liver
- previous therapy with monoclonal antibodies

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN*
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

25

PATIENT FLOW



*Two sites, recruiting 38 patients, experienced major compliance issues despite diligent follow-up to implement corrective action. The data from these sites could not be recovered. The compliance issues were reported to the national authorities.

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN*
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

PATIENT CHARACTERISTICS (ITT POPULATION)

	SIRT/sorafenib (n=216)	sorafenib (n=208)	P-value
Age, years: median (IQR)	66 (13)	66 (13)	0.805
Gender (male)	85%	86%	0.970
Cirrhosis	80%	80%	0.980
Alcoholic Etiology	42%	39%	0.551
Hepatitis B/C	8% / 27%	12% / 23%	0.219 / 0.327
Child-Pugh Class: A / B	90% / 10%	92% / 8%	0.537
BCLC Stage: A / B / C	3% / 29% / 68%	2% / 30% / 68%	0.621
Liver Dominant	96%	98%	0.127
Metastases	25%	22%	0.559
Number target lesions: median (IQR)	3 (3)	3 (3)	0.061
Portal Vein Invasion	43%	44%	0.908
Mean total bilirubin mg/dl (SD)*	0.9 (0.4)	0.9 (0.5)	0.159
Mean albumin g/dl (SD)*	3.8 (8.4)	3.8 (7.6)	0.759
Mean ALBI score (SD)*	-2.5 (0.8)	-2.4 (0.7)	0.536

*safety population

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN*
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

27

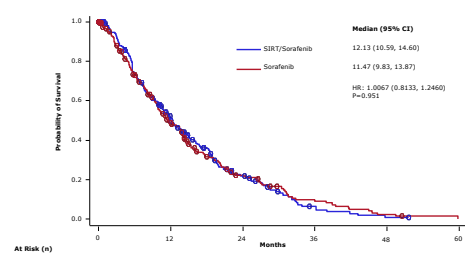
SELECTED ADVERSE EVENTS (SAFETY POPULATION)

Preferred term (%)	SIRT/sorafenib (n=159)	sorafenib (n=197)	P-value
Abdominal pain	16.4	13.7	0.550
Abdominal pain (upper)	11.9	6.1	0.059
Constipation	12.6	6.6	0.066
Diarrhea	49.1	43.7	0.336
Nausea	20.1	16.2	0.405
Vomiting	8.8	8.1	0.850
Fatigue	35.2	22.3	0.009*
Allopecia	9.4	11.7	0.605
Palmar-plantar eryth.	39.6	36.5	0.584
Rash	8.8	11.2	0.486
Ascites	20.1	16.2	0.405
Hepatic Failure	3.8	4.6	0.795
Hyperbilirubinemia	6.9	2.5	0.069
Encephalopathy	5.0	2.5	0.261
Hepatic encephalopathy	3.1	4.6	0.590
Hypertension	15.1	16.2	0.884

* p<0.05

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN*
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

OVERALL SURVIVAL: SIRT/SORAFENIB VS SORAFENIB (INTENT-TO-TREAT POPULATION)

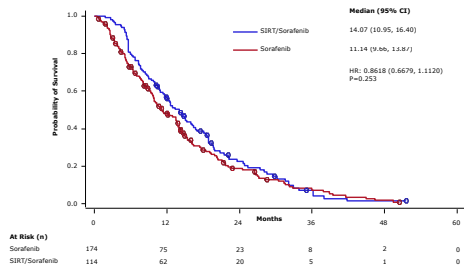


At Risk (n)
SIRT/Sorafenib: 208, 86, 30, 11, 7, 3, 1, 0
Sorafenib: 216, 99, 33, 11, 7, 3, 1, 0

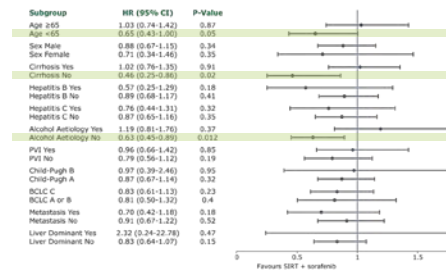
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN*
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

29

OVERALL SURVIVAL: SIRT/SORAFENIB VS SORAFENIB (PER PROTOCOL POPULATION)



TREATMENT EFFECT ON OVERALL SURVIVAL SUBGROUPS (PER PROTOCOL POPULATION)

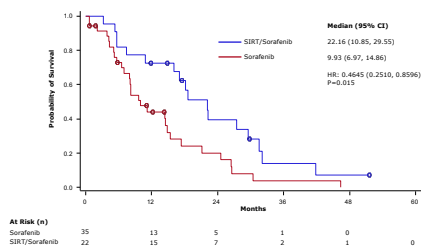


KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN[®]
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

30

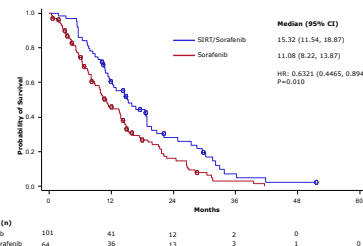
31

OVERALL SURVIVAL: NON-CIRRHOTIC PATIENTS (PER PROTOCOL POPULATION)



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN[®]
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

OVERALL SURVIVAL: PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC AETIOLOGY (PER PROTOCOL POPULATION)

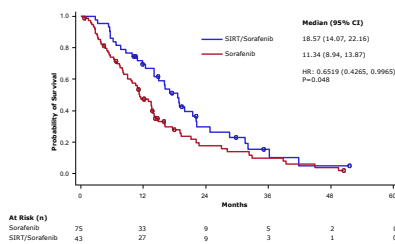


KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN[®]
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

32

33

OVERALL SURVIVAL: PATIENTS <65 YEARS OF AGE (PER PROTOCOL POPULATION)



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN[®]
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

SUMMARY OF STUDY RESULTS PALLIATION STUDY

- Addition of SIRT to sorafenib did not result in a significant improvement in survival compared to sorafenib alone
- Safety and toxicity of the SIRT/sorafenib combination was similar to sorafenib alone
- Subgroup analyses (hypothesis generating) suggest a clinical benefit for:
 - non-cirrhotics
 - patients presenting with non-alcoholic aetiology
 - younger patients

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN[®]
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

34



IMPRESSUM

Diese Broschüre ist eine Zusammenfassung
des 16. Berliner PET/CT-Symposiums vom
16. Mai 2018 in Berlin.



HERAUSGEBER:

Diagnostisch Therapeutisches Zentrum
am Frankfurter Tor (DTZ Berlin)

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

Kadiner Straße 23
10243 Berlin
info@berlin-dtz.de

www.berlin-dtz.de

VERANSTALTUNGS- ORGANISATION:

Management, Redaktion,
Fotografie, Layout und Satz:

alesco.concepts
Atelierhaus Meinblau
Christinenstraße 18–19
10119 Berlin

www.alesco-concepts.de



Für die freundliche
Unterstützung danken wir:

ABX

CURIUM™
LIFE FORWARD

 **Eckert & Ziegler**
Radiopharma

 GE imagination at work

 GE Healthcare

Life Radiopharma
HEALTH CARE

PHILIPS

SIEMENS

Wir freuen uns, Sie bereits
auf das kommende PET/CT-
Symposium am 15. Mai 2019
hinweisen zu können. Wir
begrüßen Sie dann erneut in
der Berlin-Brandenburgischen
Akademie der Wissenschaften.