

Nuklearmedizinische Theranostik

Update Nuklearmedizin 2021

Einführung

Neben der schon lange etablierten Therapie von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen hat sich in den letzten Jahren die Nuklearmedizin mit der Zulassung von Lutathera® (Lutetium[¹⁷⁷Lu]-Oxodotreotid) auch in der systemischen Behandlung von neuroendokrinen Tumoren etabliert. Aktuell finden sich drei weitere theranostische Ansätze mit radioaktiv markierten Liganden zur Diagnostik und Therapie in unterschiedlichen Stadien der klinischen Anwendung: gegen das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) beim Prostatakarzinom, gegen den Chemokinrezeptor 4 (CXCR4), z. B. beim multiplen Myelom oder bei Hirnlymphomen, sowie gegen das Fibroblasten-Aktivierungs-Protein (FAP), das bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen beteiligt ist.

Hintergrund

Unter dem Begriff Theranostik versteht man in der Nuklearmedizin die Verwendung eines molekularen Markers sowohl für diagnostische als auch therapeutische Zwecke. Beispielsweise wird bei neuroendokrinen Tumoren (NET) ein Rezeptorligand gegen die bei gut differenzierten NET überexprimierten Somatostatinrezeptoren (SSR) als molekularer Marker verwendet. Wird der Rezeptorligand mit einem diagnostischen Radionuklid wie beispielsweise dem Positronenstrahler ⁶⁸Gallium (⁶⁸Ga) gekoppelt, können die SSR-positiven Tumoren sowie ihre Metastasen mittels Positronenemissions-

tomographie (PET) dargestellt werden. Wird dagegen der Marker mit einem therapeutischen Radionuklid wie den Betastrahlern ¹⁷⁷Lutetium (¹⁷⁷Lu) oder ⁹⁰Yttrium (⁹⁰Y) gekoppelt, kann er für die systemische interne Radionuklidtherapie verwendet werden. Somit erlaubt dieses Vorgehen nicht nur die Diagnostik und Therapie eines bestimmten Tumors mit dem gleichen Marker, sondern mittels vorgeschalteter Diagnostik können auch genau die Patienten bestimmt werden, bei denen diese Therapie überhaupt wirksam werden kann. Dieser theranostische Ansatz bestimmt die Nuklearmedizin bereits seit ihren Anfängen in der 40er-Jahren des letzten Jahrhunderts, als erstmals Radiojod zur Diagnostik von Schilddrüsentumoren und – nur im positiven Fall – auch zur Radiojodtherapie verwendet wurde. Auf Basis dieses grundlegenden Prinzips der bifunktionalen, d. h. der theranostischen Anwendung molekularer Markerpaare wurde Lutathera® (¹⁷⁷Lu-Oxodotreotid) 2017 zur Behandlung von Somatostatinrezeptor-positiven (üblicherweise nachgewiesen mittels ⁶⁸Ga-SSR PET) gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren zugelassen.

Aktuell befinden sich drei weitere theranostische molekulare Markerpaare in der teils fortgeschrittenen klinischen Erprobung, die nachfolgend ausführlich dargestellt werden sollen: ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-PSMA gegen das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) beim Prostatakarzinom, ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu- bzw. ⁹⁰Y-Pentixafor gegen den Chemokinrezeptor 4 (CXCR4), was aktuell z. B. in der Diag-

nostik und Therapie des multiplen Myeloms erprobt wird, und ⁶⁸Ga/⁹⁰Y-FAPI, ein Inhibitor gegen das Fibroblasten-Aktivierungs-Protein (FAP), das an unterschiedlichen Tumorerkrankungen beteiligt ist und derzeit insbesondere auf sein Bildgebungspotenzial bei verschiedenen Tumorentitäten untersucht wird.

PSMA

PSMA als Target in der Nuklearmedizin und Entwicklung von PSMA-Liganden

Das Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren zu einer Schlüsselanwendung nuklearmedizinischer Theranostik entwickelt. Entscheidend hierbei war die Identifikation und Charakterisierung des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA). PSMA ist ein Transmembranprotein (750 Aminosäuren, 84 kDa) mit deutlicher Überexpression auf Prostatakrebszellen [9, 10]. Die Expression steigt mit dem Grad der Entdifferenzierung, bei Metastasen sowie bei Kastrationsresistenz. Da PSMA enzymatisch aktiv ist, existieren auch die Bezeichnungen Folathydrolase I, Glutamatcarboxypeptidase II sowie N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamat-Peptidase (NAALADase). Natürliche Liganden für PSMA wurden bisher nicht nachgewiesen [18].

Nach ersten klinischen Studien mit Anti-PSMA-Antikörpern wie 7E11-C5 oder J591 [12] wurden vor etwa zehn Jahren parallel vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg so

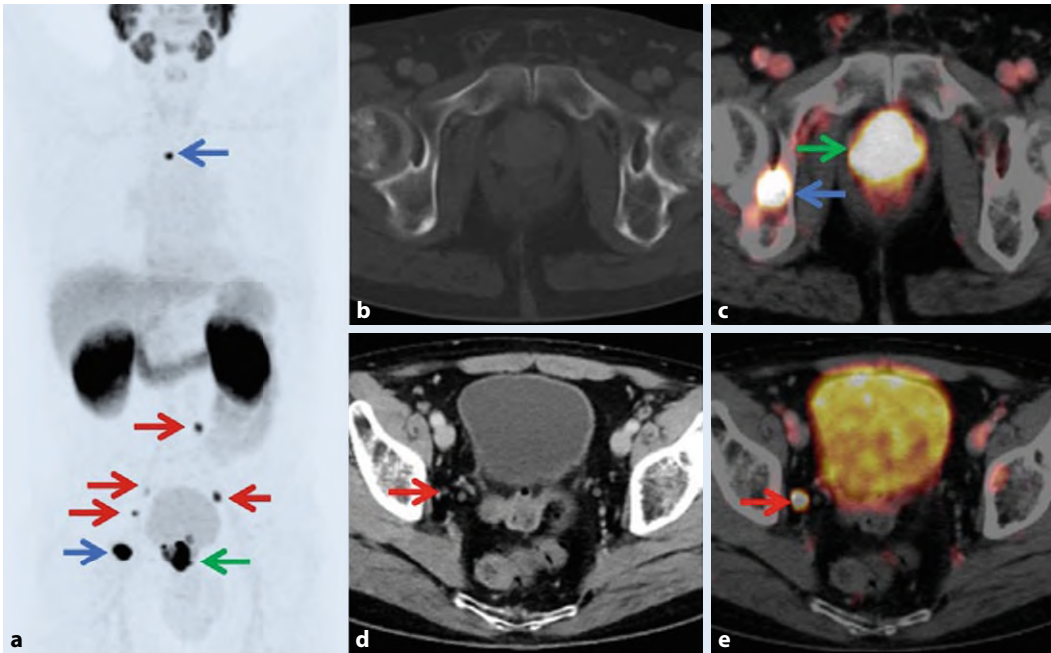


Abb. 1 ▲ 71-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Hochrisikoprostatakarzinom (Gleason-Score 8, ct3b, iPSA34,9 ng/ml) und unauffälliger konventioneller Bildgebung. Im PSMA-PET/CT zeigt sich ein intensiver PSMA-Liganden-Uptake der Prostata (grüne Pfeile). Zusätzlich findet sich ein erhöhter Uptake auch in mehreren Beckenlymphknoten als Hinweis auf Lymphknotenmetastasen, welche CT-morphologisch nicht vergrößert sind (rote Pfeile). Ein erhöhter Uptake findet sich auch im Acetabulum rechts sowie BWK4 (blaue Pfeile) – ebenfalls ohne Veränderungen in der morphologischen Bildgebung – passend zu Knochenmetastasen. **a** Maximum intensity projection“ (MIP) der ^{68}Ga -PSMA PET; **b** transversaler CT-Schnitt des Beckens im Knochenfenster; **c** PET/CT Fusionsbild des gleichen Schnittes aus **b**; **d** transversaler CT-Schnitt des Beckens im Weichteilfenster; **e** PET/CT Fusionsbild des gleichen Schnittes aus **d**

wie der Johns-Hopkins-Universität vielversprechende erste PSMA-Liganden entwickelt [20, 21], welche direkt an das aktive Zentrum des extrazellulären Anteils von PSMA binden. Durch die hohe Bindungsaffinität und eine schnelle Zellinternalisierung und Plasma-Clearance zeigen PSMA-Liganden ein gutes Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis [22].

In Europa wurde seitdem vor allem für die Bildgebung der mit ^{68}Ga markierte PSMA-Ligand PSMA-11 eingesetzt. ^{68}Ga -PSMA-11 ist der klinisch bisher am besten untersuchte PSMA-Ligand und ist mittlerweile auch an zwei Zentren in den USA zugelassen [23]. ^{18}F Fluor-markierte PSMA-Liganden bieten als Weiterentwicklung vor allem logistische Vorteile (höhere Produktionskapazitäten mittels Zyklotron, längere Halbwertszeit) sowie potenziell günstigere physikalische Eigenschaften durch das niedrigere Energieprofil der Protonen (633 keV vs. 1,9 MeV). Die dadurch kürzere Positronenreichweite verspricht eine theoretisch verbesserte räumliche Auflösung [19]. Zu den

^{18}F -markierten PSMA-Liganden, welche sich aktuell in Zulassungsstudien befinden, zählen ^{18}F -DCFpYL, ^{18}F -PSMA-1007 sowie ^{18}F -rhPSMA-7.3.

Zusätzlich wurden sogenannte theranostische PSMA-Liganden entwickelt, welche sowohl mit Isotopen für die PET-Bildgebung (v. a. ^{68}Ga , ^{18}F) als auch für die Radioligandentherapie (Betastrahler ^{177}Lu , Alphastrahler ^{225}Ac) eingesetzt werden können. Der Ligand PSMA-617 wurde ebenfalls vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg entwickelt. Dieser befindet sich nach Markierung mit ^{177}Lu in einer klinischen Phase-III-Prüfung (NCT03511664) zur Zulassung bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). PSMA I&T wurde an der Technischen Universität München entwickelt und ist ein weiterer PSMA-Ligand, welcher therapeutisch mit ^{177}Lu markiert und für die Radioligandentherapie beim mCRPC eingesetzt wird.

Einsatz von PSMA-Liganden zur PET-Diagnostik

Kürzlich erschienen hochrangig publizierte prospektive Studienergebnisse, welche die Überlegenheit der PSMA-PET/CT-Hybridbildung gegenüber der konventionellen Bildgebung dokumentieren. In einer multizentrischen Phase-III-Studie (proPSMA Studie) wurde die diagnostische Überlegenheit der ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT gegenüber der konventionellen Bildgebung mit CT und Skelettszintigraphie beim Primärstaging des Hochrisikoprostatakarzinoms gezeigt [16]. Hierbei fand sich eine hochsignifikant verbesserte Genauigkeit der ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT im Vergleich zur konventionellen Bildgebung (92 % vs. 65 %; $p < 0,001$). ■ **Abb. 1** zeigt ein Beispiel für das verbesserte Primärstaging bei Hochrisikopatienten mittels PSMA-PET/CT.

Wichtig ist auch der Einfluss der verbesserten Genauigkeit auf die Änderung des Therapiekonzepts. So kann dadurch z. B. die Strahlentherapie lo-

M. Eiber · C. Kratochwil · C. Lapa · W. Brenner

Nuklearmedizinische Theranostik. Update Nuklearmedizin 2021

Zusammenfassung

Hintergrund. Theranostische Verfahren bestimmen zunehmend die kombinierte diagnostische und therapeutische Patientenversorgung in der Nuklearmedizin. Drei neue theranostische Ansätze in unterschiedlichen klinischen Stadien werden vorgestellt.

Material und Methoden. Die Arbeit basiert auf einer Literatur- und Leitlinienzusammenstellung zum aktuellen Stand der ausgewählten Radiopharmaka.

Ergebnisse. Für das Prostatakarzinom stehen seit einigen Jahren radiomarkierte Liganden gegen das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) zur Verfügung. ^{68}Ga -PSMA-PET/CT wird aktuell im Rahmen der ambulanten spezialärztlichen Versorgung (ASV) zur Diagnostik im frühen biochemischen Rezidiv eingesetzt. Aktuelle Studien belegen auch eindeutige Vorteile beim Initialstaging von Hochrisikopatienten. Zur Therapie steht ^{177}Lu -PSMA zur Verfügung, das gemäß der aktuellen S3-Leitlinie beim metastasierten,

kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) eingesetzt werden kann. Das Erreichen der primären Endpunkte in einer Phase-III-Studie lässt zudem eine baldige Zulassung erwarten. Mit den Chemokinrezeptor 4 (CXCR4)-Liganden ^{68}Ga -Pentixafor und $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -Pentixather steht ein Markerpaar zur rezeptorspezifischen Detektion und Therapie von Tumoren mit Expression des Chemokinrezeptors 4 zur Verfügung. Pilotstudien im Rahmen klinischer Heilversuche bei hämatologischen Neoplasien wie Non-Hodgkin-Lymphomen, ZNS-Lymphomen und multiplem Myelom lassen zukünftig einen vermehrten Einsatz dieser Radiopharmaka erwarten. Mit radiomarkierten Inhibitoren gegen das Fibroblasten-Aktivierungs-Protein (FAP) eröffnen sich derzeit völlig neue Aspekte bei Tumoren mit einem hohen Stromanteil und Immunbeteiligung wie z. B. bei Darm-, Pankreas- und Ovarialkarzinomen. Trotz noch limitierter Datenlage lässt die zentrale Rolle

von FAP-positiven Tumorfibroblasten in der Neoangiogenese und der Immunreaktion wesentliche Beiträge zur In-vivo-Phänotypisierung und zur kombinierten Tumorthherapie erwarten.

Schlussfolgerungen. Nach der Zulassung von Lutathera® (Lutetium[^{177}Lu]-Oxodotreotid) befinden sich aktuell drei weitere theranostische Verfahren zur systemischen Behandlung von Tumoren in klinischer Erprobung, wobei PSMA-Liganden zur Diagnostik und Therapie beim Prostatakarzinom bereits Eingang in die aktuelle S3-Leitlinie gefunden haben.

Schlüsselwörter

Fibroblasten Aktivierungs-Protein-Inhibitor (FAPI) · Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) · Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) · Positronenemissionstomographie (PET) · Radionuklidtherapie

Nuclear medicine theranostics. Update nuclear medicine 2021

Abstract

Background. Theranostic approaches increasingly define the combined diagnostic and therapeutic patient management in nuclear medicine. Three novel approaches in different clinical stages are presented.

Methods. The manuscript is based on a literature and guideline compilation on the current status of selected radiopharmaceuticals.

Results. For prostate cancer, radiolabeled ligands to prostate-specific membrane antigen (PSMA) have been available for several years. ^{68}Ga -PSMA PET/CT is currently used under the rules of „Ambulante Spezialärztliche Versorgung“ (ASV) for diagnosis of early biochemical recurrences. Recent studies also demonstrate clear advantages in the initial staging of high-risk patients. For therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), ^{177}Lu -PSMA is available and can be used in accordance with the

current German S3 guideline. Moreover, a phase III study was recently reported to meet the primary endpoints indicating an early drug approval. The chemokine receptor 4 (CXCR4) ligands ^{68}Ga -pentixafor and $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -pentixather provide a pair of theranostics for the receptor-specific detection and therapy of tumors expressing chemokine receptor 4. Results of first clinical studies in hematological neoplasms such as non-Hodgkin's lymphoma, CNS lymphoma and multiple myeloma suggest an increased use of these radiopharmaceuticals in the future. Radiolabeled inhibitors against fibroblast activation protein (FAP) are currently opening completely new diagnostic and therapeutic aspects in tumors with a high stromal proportion and immune involvement, such as colon, pancreatic, and ovarian cancer. Although data are still limited, the central

role of FAP-positive tumor fibroblasts in neoangiogenesis and immune response suggests significant contributions to in vivo image-based phenotyping and combined tumor therapy.

Conclusion. Following the approval of Lutathera® (Lutetium[^{177}Lu]-Oxodotreotid), three new theranostic approaches for the systemic treatment of tumors are currently under clinical investigation, with PSMA ligands for diagnosis and treatment of prostate cancer already having found their way into the current S3 guideline.

Keywords

Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) · Chemokine receptor 4 (CXCR4) · Prostate-specific membrane antigen (PSMA) · Positron emission tomography (PET) · Radionuclide therapy

koregionärer Lymphknotenmetastasen deutlich verbessert werden, indem im CT morphologisch unauffällige, jedoch PET-positive Metastasen in das Strahlenfeld bzw. Zielvolumen mit einbezogen werden. Durch das Cross-over-Designs dieser Studie wurde gezeigt, dass die

^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT beim Einsatz als primäre Bildgebungsmodalität signifikant öfter eine Änderung des Therapiemanagements bewirkt im Gegensatz zur konventionellen Bildgebung [16].

Aber auch Patienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms

nach initialer kurativer Therapie profitieren von der PSMA-PET/CT durch die höhere Wahrscheinlichkeit, das Korrelat des PSA-Anstiegs frühzeitig zu entdecken. So konnte in einer Studie die ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT bei 292 Patienten mit biochemischem Rezidiv nach perkutaner

Bestrahlung oder radikaler Prostatektomie bei 82 % der Patienten mindestens eine tumorverdächtige Läsion nachweisen. Die patientenbasierte Detektionsrate war abhängig vom PSA-Wert mit 50 % für PSA-Werte < 0,5 ng/ml, 58 % für Werte zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml, 72 % für Werte zwischen 1,0 und 2,0 ng/ml und 86 % bei Werten > 2,0 ng/ml [1].

Eine weitere retrospektive Arbeit bei 248 Patienten mit biochemischem Rezidiv nach Prostatektomie zeigte tumorsuspekte Herde mittels ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT in knapp 90 % der Patienten [5]. Diese Daten unterstrichen bereits früh die Überlegenheit der PSMA-PET/CT gegenüber der ¹¹C-Cholin-PET/CT, welche in früheren Untersuchungen Detektionsraten von 36 % für PSA-Werte < 1 ng/ml bzw. 43 % für Werte zwischen 1 und 2 ng/ml gezeigt hatte [25].

In einer 2019 veröffentlichten prospektiven, multizentrischen Studie mit 635 Patienten mit biochemischem Rezidiv nach Prostatektomie und/oder Bestrahlung bestätigten sich hohe Detektionsraten der ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT von 75 % im gesamten Patientenkollektiv und 57 % bei einem PSA-Wert zwischen 0,5 und < 1,0 ng/ml [6]. Es konnte ein hoher positiv prädiktiver Wert (PPV) von 84 bis 92 % gezeigt sowie die Unabhängigkeit der diagnostischen Auswertung vom Untersucher belegt werden. In einem direkten Vergleich untersuchten Calais et al. die ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT prospektiv mit der in den USA bereits seit Jahren zugelassenen und leitlinienbasierten ¹⁸F-Fluciclovine-PET/CT bei 50 Patienten mit frühem biochemischem Rezidiv (PSA-Werte bis 2,0 ng/ml; [2]). Es zeigt sich auch hier eine deutliche Überlegenheit der PSMA-PET/CT mit Detektionsraten von 56 % im Vergleich zu 26 %.

Weitere überwiegend retrospektive, jedoch auch einige prospektive klinische Studien dokumentieren den Einfluss der PSMA-PET/CT auf das therapeutische Vorgehen beim biochemischen Rezidiv. So änderte die PSMA-PET/CT bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach Prostatektomie, bei denen eine Salvage-Bestrahlung bei unauffälliger konventioneller Bildgebung geplant war, in etwa 29 % der Fälle die Therapie [42]. In einem prospektiven direkten Vergleich

der PET/CT mit ⁶⁸Ga-PSMA-11 und ¹⁸F-Cholin wurde das Patientenmanagement sogar in 54 % der Fälle durch ⁶⁸Ga-PSMA-11 verändert [32].

Auf Grundlage dieser wachsenden Evidenz ist die PSMA-PET/CT-Bildgebung bereits seit 2017 Bestandteil der deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom sowie mittlerweile auch der europäischen Leitlinien („EAU guidelines“). 2019 wurde die PSMA-PET/CT mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in die ambulante spezialärztliche Versorgung (ASV) zur Rezidivdiagnostik bei PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder Bestrahlung als Kassenleistung aufgenommen.

Einsatz von PSMA-Liganden zur Radioligandentherapie

Die systemische PSMA-Radioligandentherapie wird mittlerweile im Rahmen des § 13 (2b) des Arzneimittelgesetzes (sogenannter „individueller Heilversuch“) in vielen Kliniken beim mCRPC angeboten. Aufgrund der hohen Anreicherung von PSMA-Liganden im Tumorgewebe können mit Beta- oder Alphastrahlern therapeutische Dosen erreicht werden. Eine Vielzahl von retrospektiven Arbeiten hat gezeigt, dass eine systemische Radionuklidtherapie auch beim Prostatakarzinom effektiv sein kann [34, 41, 46].

In einer retrospektiven multizentrischen Fallserie von intensiv vorbehandelten Patienten wurden die Ergebnisse von 145 mit insgesamt 248 Zyklen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 an 12 deutschen nuklearmedizinischen Kliniken behandelten Patienten ausgewertet. Ein biochemisches Therapieansprechen, definiert als PSA-Abfall $\geq 50\%$, wurde bei 45 % der Patienten erreicht [38]. In einer weiteren monozentrischen Analyse von 100 Patienten mit insgesamt 319 Therapiezyklen mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T zeigten 38 % der Patienten einen entsprechenden PSA-Abfall [11]. Die ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie zeichnet sich bisher durch eine sehr gute Verträglichkeit und geringe Toxizität aus (< 10 % Grad $\frac{3}{4}$ -Hämatotoxizität, keine höhergradigen anderen Toxizitäten). Hämatologische Nebenwirkungen traten bevorzugt bei disseminierter os-

särer Metastasierung und wiederholten Therapien auf.

Im Jahr 2018 wurde die erste prospektive einarmige Phase-II-Studie zu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 publiziert. Hier wurden 30 Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die zuvor mit mindestens einer taxanbasierten Chemotherapie und/oder einer sekundären Hormontherapie (Abirateron, Enzalutamid) vorbehandelt wurden. 57 % der Patienten zeigten einen PSA-Abfall von $\geq 50\%$ sowie eine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität [17]. In einer nachfolgenden Publikation wurden die Langzeitergebnisse einer auf 50 Patienten erweiterten Kohorte publiziert. Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 13,3 Monaten mit einem statistisch signifikant längeren OS von 18,4 Monaten bei Patienten mit einem PSA-Rückgang von $\geq 50\%$ [43].

Kürzlich wurden Ergebnisse einer weiteren multizentrischen, nicht verblindeten, randomisierten Phase-II-Studie in 11 Zentren in Australien veröffentlicht. Hier wurden 200 Patienten mit mCRPC nach Erstlinienchemotherapie 1:1 in einen Arm mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oder Cabazitaxel randomisiert. Der primäre Endpunkt war ein 50 % PSA-Abfall, wobei diesen 65 % der Patienten im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm gegenüber 37 % im Cabazitaxelarm erreichten. Nebenwirkungen von Grad 3–4 traten bei 32 (33 %) von 98 Patienten im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm gegenüber 45 (53 %) von 85 Patienten im Cabazitaxelarm auf. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verzögerte den Progress der Erkrankung signifikant gegenüber Cabazitaxel (HR 0,63; 95 %-CI 0,46–0,86; $p = 0,0028$) [15].

Für die zweiarmlige multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie für den PSMA-Radioliganden ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (VISION Trial) wurden 2021 Ergebnisse für den primären Endpunkt bekannt gegeben. Diese zeigen ein verlängertes Gesamtüberleben sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben, sodass mit einer baldigen Zulassung zu rechnen ist.

Aufgrund dieser vielversprechenden Daten ist die PSMA-Radioligandentherapie bereits jetzt in der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom als mögliche Therapie beim mCRPC im

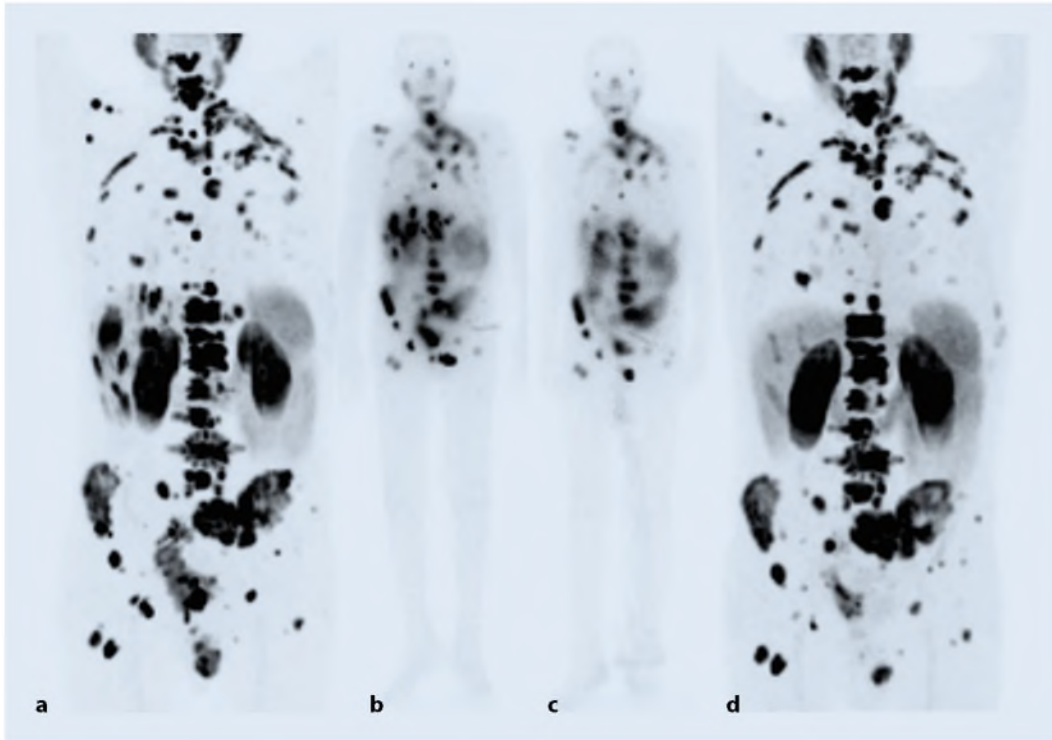


Abb. 2 ◀ 78-jähriger Patient mit mCRPC, der bereits mit Abirateron, Docetaxel, Enzalutamid und Cabazitaxel vorbehandelt wurde. a Im PSMA-Liganden-PET vor dem 1. Zyklus zeigt sich eine ausgehende ossäre, lymphogene und hepatische Metastasierung. Die intratherapeutischen Ganzkörper-Szintigraphien im Rahmen des 1. (b) und 2. Zyklus (c) mit ^{177}Lu -PSMA zeigen eine entsprechende Verteilung des Radiopharmakons mit abnehmender Intensität im 2. Zyklus. d Im PSMA-Liganden-PET nach dem 2. Zyklus findet sich eine abnehmende Tumorlast. Der PSA-Wert ist von 539 ng/ml auf 378 ng/ml abgefallen

Rahmen einer Empfehlung durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz aufgeführt. Aktuell werden zur Radioligandentherapie ^{177}Lu -PSMA-617 sowie ^{177}Lu -PSMA-I&T verwendet [10, 39]. Üblicherweise werden 2 Zyklen mit jeweils 6–8 GBq ^{177}Lu -PSMA im Abstand von 6 Wochen durchgeführt und das Ansprechen mittels PSA-Wert und erneuter PSMA-Liganden-PET/CT beurteilt (siehe [Abb. 2](#); [22]). Bei gutem Ansprechen bzw. in der Bildgebung mindestens „stable disease“ können weitere Zyklen geplant werden. Die Therapie darf in Deutschland aufgrund strahlenschutzrechtlicher Vorgaben nur unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Bislang fehlen noch prospektive Studien, die die PSMA-Therapie bei früheren Tumorstadien und im Vergleich zu etablierten Verfahren untersuchen. Die Therapie mit dem Alphastrahler ^{225}Ac wird derzeit erprobt und zeigt bei potenziell gutem Ansprechen auch bei unter ^{177}Lu -PSMA progredienten Patienten mehr Nebenwirkungen, insbesondere leiden fast alle Patienten posttherapeutisch an einer Xerostomie [21].

CXCR4

C-X-C-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) und sein Ligand CXCL12

Der C-X-C-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) ist ein wichtiger Mediator der Embryogenese, Zellmigration, Zellproliferation und Angiogenese. Es handelt sich um einen G-Protein-gekoppelten Transmembranrezeptor, der nach Bindung seines natürlichen Liganden CXCL12 (auch SDF-1 α , „stromal cell-derived factor-1 α “) kanonisch intrazelluläre Signalwege wie RAS-MAPK, PI3K-AKT-mTOR, JAK-STAT oder Phospholipase C aktiviert [3].

CXCR4 ist maßgeblich an der Metastasierung und dem *Homing* von Tumorzellen in das Knochenmarksmilieu beteiligt. Eine CXCR4-Überexpression konnte für verschiedene Neoplasien wie das Mamma-, Prostata-, Lungen- oder Kolonkarzinom oder auch primäre Hirntumoren wie Glioblastome beschrieben und als ungünstiger prognostischer Faktor etabliert werden [47]. In den letzten Jahren wurden verschiedene therapeutisch intendierte Antagonisten gegen CXCR4 entwickelt und in klinischen Studien getestet, bislang erhielt jedoch le-

diglich das Bicyklam AMD3100 (Plerixafor) 2008 in den USA bzw. 2009 in Europa für die Stammzellmobilisierung in Kombination mit G-CSF vor geplanter Stammzelltransplantation bei Patienten mit multiplem Myelom oder Non-Hodgkin-Lymphom eine Zulassung.

Eine kürzliche Phase-I-Studie bei Patientinnen mit rezidiviertem Mammakarzinom konnte vielversprechende erste Ergebnisse mit einem partiellen Ansprechen in 30% der mit dem CXCR4-Antagonisten Balixafortide und Eribulin (einem nicht taxanbasierten Zytostatikum) behandelten Frauen nachweisen [35]. Die zielgerichtete onkologische Therapie der CXCR4-CXCL12-Achse würde hierbei von einem nichtinvasiven Ganzkörpernachweis der Chemokinrezeptorexpression auf allen Tumorzellen profitieren, um die geplanten Therapien individualisieren zu können.

CXCR4-gerichtete Bildgebung von hämatologischen und soliden Neoplasien

Für die nichtinvasive Bildgebung von CXCR4 wurden in den letzten Jahren mehrere spezifische Radioliganden entwickelt, u. a. radiomarkierte Bicykla-

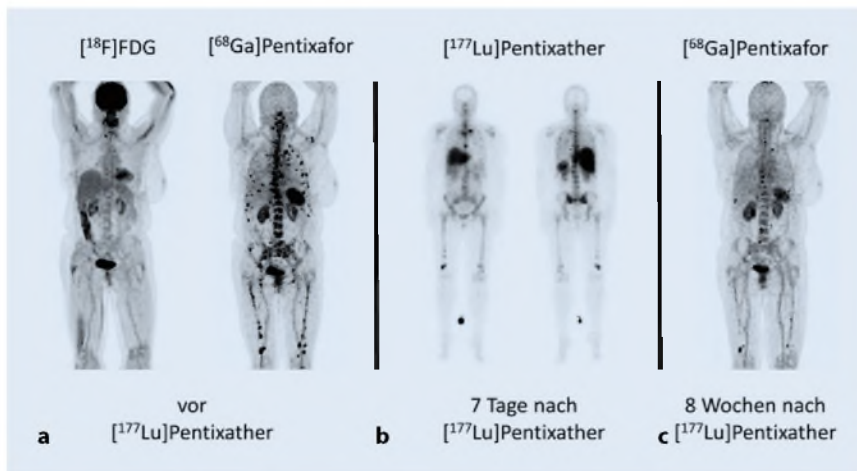


Abb. 3 ▲ Therapieansprechen der CXCR4-gerichteten Endoradiotherapie mit ^{177}Lu -Pentixather bei einem Patienten mit therapieresistentem Rezidiv bei multiplem Myelom. a „Maximum intensity projections“ (MIP) einer prätherapeutisch innerhalb von 5 Tagen durchgeführten ^{68}Ga -Pentixafor- und ^{18}F -FDG-PET/CT mit Nachweis einer hohen CXCR4-Expression der multiplen, FDG-negativen intramedullären MM-Manifestationen. b Ventrale (*links*) und dorsale (*rechts*) Ansicht einer posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie am Tag 7 nach intravenöser Infusion von 7,8 GBq ^{177}Lu -Pentixather. c MIP einer 8 Wochen nach ^{177}Lu -Pentixather durchgeführten ^{68}Ga -Pentixafor-PET/CT mit Dokumentation eines guten Therapieansprechens im Sinne einer fast vollständigen Regredienz der vorbekannten MM-Läsionen. Serologisch konnte zu diesem Zeitpunkt eine stabile Erkrankung bestätigt werden

manaloga (AMD3100 oder AMD3465) oder T140-basierte Peptide, die klinisch bisher am häufigsten eingesetzte Substanz ist jedoch das zyklische Pentapeptid ^{68}Ga -Pentixafor (cyclo(D-Tyr1-D-[NMe]Orn2(AMBS-[^{68}Ga]DOTA)-Arg3-Nal4-Gly5); [8]).

Aufgrund der bereits physiologisch hohen CXCR4-Expression auf hämatopoetischen Zellen finden sich sehr hohe Rezeptordichten auf Zellen hämatologischer Neoplasien, z. B. von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), dem multiplen Myelom (MM) oder akuten Leukämien (AML/ALL). Die erste klinische Anwendung von ^{68}Ga -Pentixafor erfolgte daher auch in Patienten mit NHL und MM [45], seitdem konnte die größte Erfahrung in der Bildgebung beim MM gewonnen werden: In einer ersten Pilotstudie war in 10/14 MM-Patienten nichtinvasiv eine gesteigerte Rezeptorexpression auf den malignen Plasmazellen nachweisbar [36], diese Daten konnten in einer zweiten Studie mit einer etwas größeren Patientenzahl (23/34 Patienten) prinzipiell bestätigt werden [27]; dieser Bildgebungsansatz ist auch bei Patienten mit Morbus Waldenström möglich [4].

Weitere vielversprechende Daten hinsichtlich des primären Stagings und der

Therapiebeurteilung mittels CXCR4-gerichteter PET wurden für das Marginalzonenlymphom bzw. das Mantelzellymphom publiziert. Ein zusätzliches Anwendungsgebiet scheinen weiterhin primäre ZNS-Lymphome zu sein, deren Darstellung insbesondere vom praktisch nicht vorhandenen Hintergrundsignal der ^{68}Ga -Pentixafor-PET im zentralen Nervensystem profitiert [13].

Auch in akuten und chronischen Leukämien konnten erste Pilotstudien ermutigende Ergebnisse zum Einsatz der CXCR4-gerichteten PET/CT erbringen. So berichteten Herhaus und Kollegen, dass mittels ^{68}Ga -Pentixafor die nichtinvasive Darstellung der verstärkten Expression des Chemokinrezeptors bei Patienten mit einer AML in 50 % der Betroffenen (5/10) gelangt [12].

CXCR4-gerichtete Endoradiotherapie

Für die CXCR4-gerichtete Endoradiotherapie steht mit Pentixather (cyclo(D-3-iodo-Tyr1-D-[NMe]Orn2 (AMBS-DOTA)-Arg3-Nal4-Gly5)) der therapeutische Partner von Pentixafor zur Verfügung [40].

Die CXCR4-gerichtete Spezifität und antitumorale Effektivität von Pentixather konnte tierexperimentell in einem murinen Xenograft-Modell mit etablierten humanen ALL- und AML-Zelllinien wie auch primären Leukämiezellen nachgewiesen werden [9]. Nach erfolgreicher Darstellung der Tumormasse mittels ^{68}Ga -Pentixafor-PET erreichte die anschließende Endoradiotherapie eine signifikante Reduktion der Leukämiezellen in Knochenmark und Milz. Hinsichtlich des Kreuzfeuereffekts, d. h. der Mitbestrahlung unmittelbar benachbarter Zellen in der Knochenmarksnische, konnten zwei wichtige Beobachtungen gemacht werden: Zum einen wurden die hämatopoetischen Stammzellen in ihrer Proliferationsfähigkeit signifikant geschädigt, zum anderen blieben jedoch Vitalität und Funktionalität der mesenchymalen Stammzellen erhalten, sodass ein erfolgreiches *Engraftment* von nach der CXCR4-gerichteten Endoradiotherapie verabreichten hämatopoetischen Stammzellen beobachtet wurde [9].

In der Klinik erfolgten bislang fast sämtliche Pentixathertherapien in Kombination mit einer anschließenden Stammzelltransplantation und ggf. zusätzlicher vorheriger Hochdosischemotherapie im Intervall zwischen Endoradiotherapie und Stammzellrückgabe. Aufgrund der Notwendigkeit des Vorhandenseins autologer Stammzellen oder eines allogenen Spenders wurde die überwiegende Mehrzahl der Therapien bisher bei Patienten durchgeführt, die an einer hämatologischen Erkrankung litten.

Die größte Erfahrung besteht hierbei für das MM. Bei ansonsten austherapierten Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung konnte mittels dieses neuen Therapieansatzes bei absorbierten Tumordosen von > 30–70 Gy initial eine signifikante Reduktion der Tumormasse erreicht werden (■ Abb. 3; [14]). Allerdings sind bis dato das mediane progressionsfreie Überleben mit 54 (13–175) Tagen und das Gesamtüberleben mit 223 (13–313) Tagen eher begrenzt, was jedoch vielleicht auch im Zusammenhang mit dem stark vorbehandelten und selektionierten Patientenkollektiv gesehen werden muss [27].

Die zweite mittels Pentixather nennenswert therapierte Krankheitsentität ist das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL). Publiziert wurde bis dato nur eine kleine Fallserie mit sechs Patienten [26]. Während zwei dieser Patienten aufgrund von infektiösen Komplikationen peritherapeutisch verstarben, wurde bei den verbliebenen vier Patienten in zwei Fällen eine partielle Remission und in zwei Fällen ein gemischtes Ansprechen nachgewiesen. Das progressionsfreie und das Gesamtüberleben waren erneut eher kurz mit 62 (29–110) Tagen bzw. 76 (29–334) Tagen. Interessanterweise wurde bei zwei Patienten die CXCR4-gerichtete Therapie um einen weiteren radioimmuntherapeutischen Ansatz gegen CD20 bzw. CD66 erweitert, was zu keiner relevanten zusätzlichen Toxizität führte und somit einen Ausblick auf zukünftige Therapiekonzepte geben kann.

Hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen ist die CXCR4-gerichtete Endoradiotherapie mit Pentixather – analog zu anderen nuklearmedizinischen Radionuklidtherapien – eine gut verträgliche Behandlungsoption; bis dato wurden keine akuten Komplikationen während oder direkt nach der Pentixatherinfusion beobachtet. Als wesentliche Risikoorgane der Therapie sind aufgrund der physiologischen CXCR4-Expression auf hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen das blutbildende Knochenmark (wobei eine möglichst tiefe Myeloablation gewünschter Therapieeffekt sein kann) und aufgrund der renalen Elimination des Radiopharmakons die Nieren zu nennen. Eine systematische Analyse der Nebenwirkungen ergab daher wie erwartet die stärksten Effekte im hämatopoetischen System mit regelhaftem Auftreten einer (Pan-)Zytopenie und konsekutiven infektiösen Komplikationen in gut der Hälfte der Behandlungen [31]. Darüber hinaus wurden in den sonstigen Organsystemen wie Leber, Gastrointestinaltrakt oder Nervensystem keine unerwünschten Effekte beobachtet, insbesondere kann eine relevante renale Toxizität aufgrund der prätherapeutischen Abschätzung der Nierendosis sowie einer peritherapeutischen Nephroprotektion mittels Ami-

nosäureinfusion, wie sie auch bei der Therapie von neuroendokrinen Tumoren mit ¹⁷⁷Lu-Oxodotreotid etabliert ist, vermieden werden.

Ausblick

Die CXCR4-gerichtete Theranostik konnte – insbesondere für hämatologische Erkrankungen – als Teil eines multimodalen Konzepts in ersten Pilotstudien erfolgreich in die Klinik transferiert werden, allerdings muss ihr Stellenwert erst noch in größeren, prospektiven Fallserien bestätigt werden. Weitere Ergebnisse wird in Zukunft die prospektive Phase-I/II-COLPRIT-Studie (Eudra-CT 2015-001817-28) erbringen, die die CXCR4-gerichtete Theranostik bei Patienten mit fortgeschrittenem Non-Hodgkin-Lymphom und multiplem Myelom untersuchen wird, ebenso befindet sich aktuell eine Studie zu ZNS-Lymphomen in Vorbereitung.

Zudem richten sich die wissenschaftlichen Aktivitäten derzeit v. a. auf die Aufklärung der biologischen Grundlagen der inter- und intraindividuellen Heterogenität der Rezeptorexpression sowie der Regulatoren der Expression an der Zelloberfläche, um tiefere Erkenntnisse zur Tumorbiologie zu ermöglichen. Ziel wäre die Identifikation von Induktoren von CXCR4 auf der Zellmembran, um so den Effekt der Endoradiotherapie (in Kombination mit weiteren Therapiekonzepten) maximieren zu können.

FAPI

Fibroblasten-Aktivierungs-Protein (FAP) als onkologische Zielstruktur

FAP ist ein membranständiges Enzym, welches auf der Oberfläche von Fibroblasten im Tumorstroma und auch bei anderen chronisch-fibrosierenden Erkrankungen wie Leber- und Lungenfibrose, Autoimmunerkrankungen und Herzinfarkt, im Gegensatz dazu aber kaum auf ruhenden Fibroblasten exprimiert wird. Als Liganden-„Rezeptor“ ist es ähnlich gut geeignet wie PSMA – es besteht aus 760 Aminosäuren, von denen nur sechs intrazellulär und 20 transmembranär lokalisiert sind, der Rest formt eine gut zu-

gängliche „Antenne“ auf der Zelloberfläche. Anders als das im normalen Milieu exprimierte, strukturell ähnliche Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), das als Exopeptidase jeweils vom N-terminalen Ende eines Proteins kommend von diesem ein Dipeptid abspaltet, hat das FAP-Enzym Endopeptidaseaktivität, d. h., es kann auch im Inneren einer Proteinsequenz schneiden. Zu den natürlichen bereits identifizierten Substraten gehören Gelatin, denaturiertes Typ-1-Kollagen, α -Antitrypsin, Neuropeptid Y, B-natriuretisches Peptid und Substanz P [37].

Ein erster FAP-spezifischer, monoklonaler Antikörper (F19/Sibrotuzumab) gegen „ein Oberflächenmolekül auf reaktiven Fibroblasten im Tumorstroma“, welches erst später als FAP identifiziert wurde, war bereits 1994 mit ¹³¹Iod markiert zur Immuno-SPECT von kolorektalen Karzinomen eingesetzt worden [44]. Obwohl damals bereits trotz der schlechten Abbildungseigenschaften von ¹³¹Iod Lebermetastasen mit einer Größe von nur 1 cm detektiert werden konnten, war durch die lange Zirkulationszeit des Antikörpers eine Bildgebung erst 3–5 Tage nach Injektion möglich, und für eine erfolgreiche Radionuklidtherapie reichten die Verhältnisse von Tumor zu Knochenmarksdosis nicht aus.

Der erste Inhibitor mit niedrigem Molekulargewicht gegen das enzymatische Zentrum des FAP-Proteins, Val-boroPro (PT-100, Talabostat), inhibierte 2004 neben FAP auch noch zahlreiche andere Vertreter der DPP-Enzymfamilie. FAP-selektive, auf einem Chinolinring basierende Inhibitoren wurde erst zehn Jahre später entdeckt [18] und über geeignete Linker mit Chelatoren verknüpft zu theranostischen FAPI-Radiopharmaka weiterentwickelt [28].

Diagnostischer Stellenwert der FAPI-PET/CT

Mit Ausnahme von mesenchymalen Tumoren wie Sarkomen und einigen Melanomen wird FAP in epithelialen Neoplasien nicht auf den Tumorzellen selbst, sondern nur von einer Subpopulation aktivierter Fibroblasten im Tumorstroma exprimiert. Trotzdem kann die FAPI-PET/CT bei soliden Tumoren

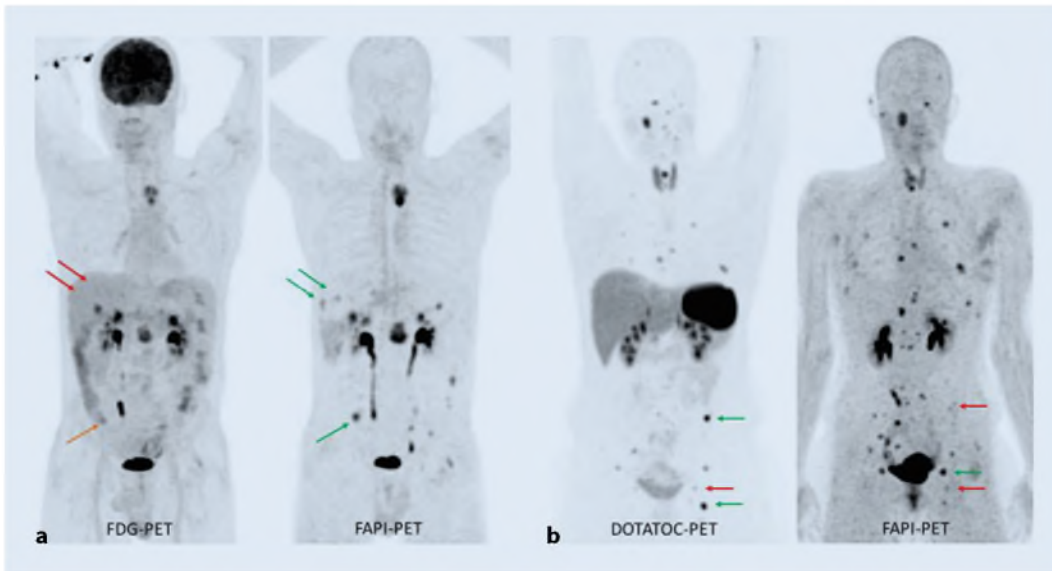


Abb. 4 **a** Ein Patient mit Pankreaskarzinom, der innerhalb von 2 Tagen sowohl eine FDG-PET (links, MIP Maximum-Intensitäts-Projektion) und eine FAPI-PET (rechts) erhalten hat. Aufgrund des geringeren Hintergrunds durch Leber und Darmperistaltik waren mit FDG zwei Lebermetastasen weniger (rote Pfeile) bzw. peritoneale Metastasen nicht eindeutig tumortypisch (orange) abgrenzbar. **b** Ein Patient mit metastasiertem Paragangliom G2 zum Zeitpunkt zunehmender Progressionsdynamik. Jeweils als MIP dargestellt ist einmal die Somatostatinrezeptor- (links) und einmal die FAPI-PET (rechts). Es zeigt sich ein komplementäres Bild, bei dem gut differenzierte Läsionen sich in der SSR-PET gut kontrastiert (links, grüne Pfeile) und in der FAPI-PET nur flau (rechts, rote Pfeile) darstellen und vice versa mit zunehmender Entdifferenzierung

zu einem verbesserten (Re-)Staging führen. Zum einen können desmoplastische Veränderungen bei Brust-, Darm- und Pankreastumoren bis zu 90 % der Gesamtstumormasse ausmachen, das Stroma also durchaus ein stärkeres biologisches Bildgebungskorrelat als die Tumorzelle selbst darstellen. Zum anderen profitiert die FAPI-PET im Vergleich zum aktuellen onkologischen Standard-Tracer FDG von einem geringeren Hintergrundsignal in Gehirn, (Herz-)Muskel, Leber und Darm. Dies wird z. B. in **Abb. 4** am Beispiel eines Pankreaskarzinoms gut illustriert. Gerade diese Tumorentität beeinflusst häufig den Blutzuckerspiegel, welcher dann zu einer FDG-PET nicht immer optimal normoglykämisch eingestellt werden kann. Da die einzige kurative Therapie des Pankreaskarzinoms, eine Whipple-Operation, für den Patienten einen massiven Eingriff bedeutet, besteht hier weiterhin ein großer klinischer Bedarf, präoperativ Metastasen zuverlässig und sicher zu detektieren und somit das Staging zu verbessern.

Einige tumorspezifische Radiodiagnostika – z. B. Radiojod für das Schilddrüsenkarzinom oder ^{68}Ga -SSR-Liganden bei neuroendokrinen Tumoren – leiden

unter der Limitation, dass ihre spezifischen Zielrezeptoren im Rahmen der Tumorentdifferenzierung verloren gehen („Target“-negativer Phänotyp) und die zielgerichtete Bildgebung dann genau für den aggressivsten Tumorzellklon blind werden kann. Durch die genetische Instabilität von Tumorzellen stellt deren phänotypische Heterogenität per se eine besondere Herausforderung für alle sogenannten zielgerichteten Therapien, antigenspezifischen Tumorvakzinierungen und eben auch für die tumorspezifische PET-Diagnostik dar. Die FAPI-PET ist für dieses Phänomen theoretisch weniger anfällig, da die nichtmalignen Zellen im Tumorstroma genetisch stabiler sind. Für Darm-, Pankreas- und Ovarialkarzinome sowie das hepatozelluläre Karzinom wurde eine Korrelation von FAP-Expression und prognostisch ungünstigen Faktoren gezeigt, d. h., die Detektion der die Prognose bestimmenden Läsionen sollte zuverlässiger erfolgen als jene von indolenten Herden [29]. **Abb. 4b** zeigt einen Patienten mit metastasiertem Paragangliom, welches sich gerade im Übergang vom gut differenzierten zum gering differenzierten Phänotyp befindet.

Erste Veröffentlichungen zur klinischen Diagnostik mittels FAPI-PET/CT stammen aus dem Jahr 2018, die prospektive Datenlage zum klinischen Stellenwert der FAPI-PET/CT als Stagingmodalität ist daher aktuell noch sehr dünn. Eine Untersuchung an 28 unterschiedlichen Tumorentitäten zeigte 2019, dass zahlreiche Tumoren der FAPI-PET prinzipiell zugänglich sind [23]. Seither wurde die FAPI-PET in mehreren Arbeiten aus unterschiedlichen Institutionen weltweit direkt mit der FDG-PET verglichen und dem neuen Tracer jeweils ein gradueller Vorteil bezüglich Sensitivität und Läsionsabgrenzbarkeit zugeschrieben [33].

Noch interessanter als die reine Tumordetektionsrate dürften die Erkenntnisse sein, welche sich mittels FAP-Bildgebung nichtinvasiv über die jeweilige Tumorbiologie treffen lassen. Die molekularen Zusammenhänge jeweils detailliert zu beschreiben, würde den Umfang dieses Artikels sprengen, einige Grundlagen zur Pathophysiologie tumorassoziierter Fibroblasten wurden von uns jedoch kürzlich in einem Übersichtsartikel vorgestellt [29]. Die Quintessenz mehrerer präklinischer Arbeiten zeigt:

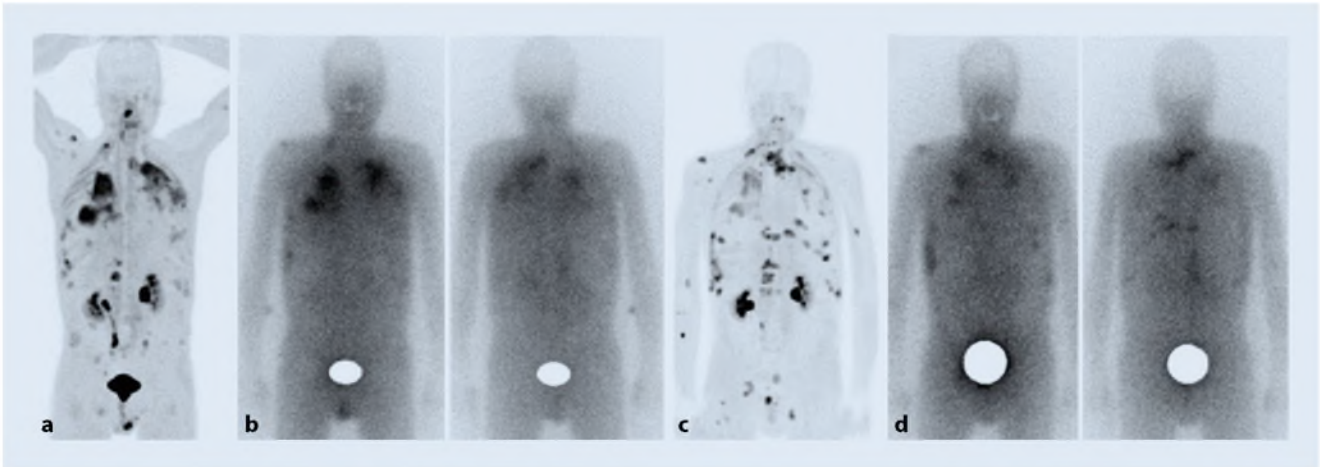


Abb. 5 ▲ Ein Patient mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Z. n. Carboplatin/Pemetrexed/Pembrolizumab und Zweitlinientherapie mit Docetaxel/Pembrolizumab. **a** FAP-positive Metastasen in der FAPI-PET (MIP). **b** In der Drittlinientherapie wurden als individueller Heilversuch 7,4 GBq ^{90}Y -FAPI (Bremsstrahlungsaufnahmen von vorn [links] und von hinten [rechts]) mit Pembrolizumab kombiniert. **c** Im Restaging zeigte sich im FAPI-PET zwar ein Progress mit neuen Herden, allerdings auch ein Ansprechen in vormals stark FAP-positiven Läsionen. Aufgrund eines klinisch deutlich gebesserten Allgemeinzustands wurde die Kombination aus Pembrolizumab und ^{90}Y -FAPI-RLT (**d**) palliativ fortgeführt

a) Die Subpopulation der FAP-positiven tumorassoziierten Fibroblasten spielt eine Schlüsselrolle für die Produktion der extrazellulären Matrix, welche zu einer erhöhten Gewebestefifheit, konsekutiv einem höheren intramuralen Druck und dadurch einer geringeren Diffusion von Chemotherapeutika in den Tumor führt [30]. b) Die natürlichen Substrate der enzymatischen FAP-Aktivität spielen eine regulierende Rolle für die tumorale Neoangiogenese. c) Tumorfibroblasten kooperieren metabolisch mit ihren zugehörigen Tumorzellen, z. B. um für diese potenziell negative Effekte des glykolytischen Warburg-Stoffwechsels zu kompensieren. d) FAP-positiv Tumorfibroblasten unterdrücken die gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion [20].

Gerade im Hinblick auf die Auswahl der teuren und bezüglich ihres Ansprechens oftmals einem Alles-oder-nichts-Prinzip folgenden neuartigen Immuntherapien besteht ein dringender Bedarf an prädiktiven Markern. Aufgrund der modulierenden Schlüsselrolle des FAP-Enzyms gehört die FAPI-PET diesbezüglich zu den großen Hoffnungsträgern, die klinische Translation dieser Grundlagenkenntnisse befindet sich aktuell allerdings noch in den Anfängen.

Potenzial der FAPI-basierten Radioligandentherapie (RLT)

Durch die schnelle und relativ spezifische Tumorbindung bei gleichzeitig rascher Normalorgan-Ausscheidungskinetik erfüllen FAP-Inhibitoren die Grundvoraussetzung einer theranostischen Nutzung. Um mit einem therapeutischen Radiopharmakon eine aussichtsreiche Tumorherddosis zu erzielen, gilt als Faustformel, dass die physikalische Halbwertszeit (HWZ) des Therapieradionuklids ungefähr so lang sein sollte wie die biologische HWZ des Shuttle-Moleküls im Tumor. Während FAPI-02 unter zahlreichen FAPI-Derivaten den höchsten initialen Tumor-Uptake aufweist und sich daher für eine frühe PET-Bildgebung bereits 10–20 min nach Injektion anbietet, wird dieser Ligand innerhalb von 3 h bereits zur Hälfte wieder aus dem Tumorstroma ausgeschieden. Bei FAPI-04 und FAPI-46 konnte diese Zeit auf ca. 12 h verlängert werden [7]. Als potenzielle Therapienuklide kämen daher idealerweise $^{211}\text{Astat}$ (HWZ 7,2 h), $^{212}\text{Blei}$ (10,6 h), $^{188}\text{Rhenium}$ (17 h) oder $^{166}\text{Holmium}$ (26,8 h) infrage, die aktuell am häufigsten in der Nuklearmedizin verwendeten Therapienuklide ^{131}Iod (HWZ 8 d) und ^{177}Lu (6,7 d) sind dagegen für die aktuelle FAPI-Generation markierungstechnisch wenig geeignet.

Eine kurze physikalische HWZ stellt natürlich eine logistische Herausforderung dar. Bevor prospektive Therapiestudien starten können, müssen daher noch markierungstechnische und logistische Herausforderungen gelöst werden; im Rahmen des § 13 (2b) des Arzneimittelgesetzes (sogenannter „individueller Heilversuch“) wurde in Einzelfällen bereits eine Antitumorwirkung der FAPI-RLT beobachtet (siehe ■ Abb. 5; [24]). Da bei der FAPI-RLT jedoch die Tumorfibroblasten eine höhere Herddosis abbekommen als die Tumorzellen, die nur indirekt durch den Kreuzfeuereffekt mitbestrahlt werden, ist perspektivisch eher mit synergistischen Kombinationstherapien als mit einer erfolgreichen FAPI-Monotherapie zu rechnen.

Fazit für die Praxis

- Die PSMA-PET/CT ist beim Staging von High-risk-Prostatakarzinomen sowie insbesondere beim Restaging im frühen biochemischen Rezidiv auch als ASV-Leistung etabliert.
- Entsprechend der S3-Leitlinie Prostatakarzinom kann auf Tumorboardbeschluss die PSMA-Radioligandentherapie beim kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinom als nebenwirkungsarme Therapieoption

Abkürzungen	
²²⁵ Ac	²²⁵ Actinium – ein Alphastrahler zur Therapie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ASV	Ambulante spezialärztliche Versorgung
CT	Computertomographie
CXCR4	Chemokinrezeptor 4
¹⁸ F	¹⁸ Fluor – ein Positronenstrahler zur Diagnostik
FAP	Fibroblasten-Aktivierungs-Protein
FAPI	Fibroblasten-Aktivierungs-Protein-Inhibitor
FDG	¹⁸ F-Fluor-Desoxyglukose
⁶⁸ Ga	⁶⁸ Gallium – ein Positronenstrahler zur Diagnostik
GBq	Giga-Becquerel
Gy	Gray
HWZ	Halbwertszeit
¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁷ Lutetium – ein Betastrahler zur Therapie
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MM	Multiple Myelom
NET	Neuroendokriner Tumor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Gesamtüberleben („overall survival“)
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RLT	Radio-Liganden-Therapie
SSR	Somatostatinrezeptor
⁹⁰ Y	⁹⁰ Yttrium – ein Betastrahler zur Therapie
ZNS	Zentrales Nervensystem

eingesetzt werden, eine Zulassung ist zeitnah zu erwarten.

- Die CXCR4-PET/CT zeigte in ersten klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse zur rezeptorspezifischen Detektion hämatologischer Neoplasien, z. B. bei Non-Hodgkin-Lym-

phomen (NHL) oder beim multiplen Myelom (MM).

- CXCR4-gerichtete Therapieansätze konnten in ersten multimodalen Pilotstudien bei Patienten mit NHL und MM erfolgreich in die Klinik transferiert werden, allerdings muss ihr Stellenwert in größeren, prospektiven Studien bestätigt werden.
- Die FAPI-PET/CT zeigt in ersten Vergleichsstudien mit der FDG-PET/CT graduelle Vorteile bezüglich der Sensitivität, interessanter dürften jedoch additive Informationen zur Charakterisierung des Tumorstromas und der tumorassoziierten Fibroblasten sowie das therapeutische Potenzial der FAP-Inhibitoren sein.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Winfried Brenner

Klinik für Nuklearmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland
winfried.brenner@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Eiber erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten für Blue Earth Diagnostics Ltd., Progenics Pharmaceuticals Inc. und POINT Biopharma Inc. und ist an einem Patent für rhPSMA beteiligt. C. Kratochwil erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten für Novartis und Advanced Accelerator Applications (AAA) sowie Hoffmann-La Roche, ist an Patenten für radioaktive FAP-Inhibitoren und für PSMA-Liganden beteiligt und hält Firmenanteile an der FAPI Holding AG. C. Lapa und W. Brenner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL et al (2015) The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:197–209
2. Calais J, Ceci F, Eiber M et al (2019) ¹⁸F-fluciclovine PET-CT and ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 20:1286–1294
3. Domanska UM, Timmer-Bosscha H, Nagengast WB et al (2012) CXCR4 inhibition with AMD3100 sensi-

tizes prostate cancer to docetaxel chemotherapy. *Neoplasia* 14:709–718

4. Duell J, Krummenast F, Schirbel A et al (2021) Improved primary staging of marginal zone lymphoma by addition of CXCR4-directed PET/CT. *J Nucl Med*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.257279>
5. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M et al (2015) Evaluation of hybrid ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 56:668–674
6. Fendler WP, Calais J, Eiber M et al (2019) Assessment of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 5(6):856–863. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0096>
7. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T et al (2019) ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers. *J Nucl Med* 60:386–392
8. Gourni E, Demmer O, Schottelius M et al (2011) PET of CXCR4 expression by a (⁶⁸Ga)-labeled highly specific targeted contrast agent. *J Nucl Med* 52:1803–1810
9. Habringer S, Lapa C, Herhaus P et al (2018) Dual targeting of acute leukemia and supporting niche by CXCR4-directed theranostics. *Theranostics* 8:369–383
10. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C et al (2016) Systemic radioligand therapy with (¹⁷⁷Lu)-labeled prostate specific membrane antigen Ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 196:382–391
11. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S et al (2019) Treatment outcome, toxicity, and predictive factors for radioligand therapy with (¹⁷⁷Lu)-PSMA-I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 75:920–926
12. Herhaus P, Habringer S, Philipp-Abbrederis K et al (2016) Targeted positron emission tomography imaging of CXCR4 expression in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 101:932–940
13. Herhaus P, Lipkova J, Lammer F et al (2020) CXCR4-targeted PET imaging of central nervous system B-cell lymphoma. *J Nucl Med* 61:1765–1771
14. Herrmann K, Schottelius M, Lapa C et al (2016) First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-labeled pentixather in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease. *J Nucl Med* 57:248–251
15. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al (2021) (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 397:797–804
16. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 395:1208–1216
17. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ et al (2018) (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:825–833
18. Jansen K, Heirbaut L, Cheng J et al (2013) Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine scaffold. *ACS Med Chem Lett* 4:491–496

19. Kesch C, Kratochwil C, Mier W et al (2017) (68)Ga or (18)F for prostate cancer imaging? *J Nucl Med* 58:687–688
20. Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN et al (2010) Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α . *Science* 330:827–830
21. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H et al (2018) Targeted alpha-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with (225)Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl Med* 59:795–802
22. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M et al (2019) EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with (177)Lu-labelled PSMA-ligands ((177)Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
23. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T et al (2019) (68)Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med* 60:801–805
24. Kratochwil C, Giesel FL, Rathke H et al (2021) [(153)Sm]Samarium-labeled FAPI-46 radioligand therapy in a patient with lung metastases of a sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05273-8>
25. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M et al (2008) The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:18–23
26. Lapa C, Hanscheid H, Kircher M et al (2019) Feasibility of CXCR4-directed radioligand therapy in advanced diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med* 60:60–64
27. Lapa C, Schreder M, Schirbel A et al (2017) [(68)Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma—Comparison to [(18)F]FDG and laboratory values. *Theranostics* 7:205–212
28. Lindner T, Loktev A, Altmann A et al (2018) Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med* 59:1415–1422
29. Lindner T, Loktev A, Giesel F et al (2019) Targeting of activated fibroblasts for imaging and therapy. *EJNMMI Radiopharm Chem* 4:16
30. Loeffler M, Kruger JA, Niethammer AG et al (2006) Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake. *J Clin Invest* 116:1955–1962
31. Maurer S, Herhaus P, Lippenmeyer R et al (2019) Side effects of CXC-chemokine receptor 4-directed endoradiotherapy with pentixafor before hematopoietic stem cell transplantation. *J Nucl Med* 60:1399–1405
32. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ et al (2015) Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 56:1185–1190
33. Pang Y, Zhao L, Luo Z et al (2021) Comparison of (68)Ga-FAPI and (18)F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers. *Radiology* 298:393–402
34. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al (2013) Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223
35. Pernas S, Martin M, Kaufman PA et al (2018) Balixafortide plus eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: a phase 1, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 19:812–824
36. Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S et al (2015) In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med* 7:477–487
37. Pure E, Blomberg R (2018) Pro-tumorigenic roles of fibroblast activation protein in cancer: back to the basics. *Oncogene* 37:4343–4357
38. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C et al (2017) German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 58:85–90
39. Rahbar K, Bode A, Weckesser M et al (2016) Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med* 41:522–528
40. Schottelius M, Osl T, Poschenrieder A et al (2017) [(177)Lu]pentixafor: comprehensive preclinical characterization of a first CXCR4-directed endoradiotherapeutic agent. *Theranostics* 7:2350–2362
41. Terrisse S, Karamouza E, Parker CC et al (2020) Overall survival in men with Bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with Bone-targeting radioisotopes: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 6:206–216
42. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G et al (2016) (68)Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 117:732–739
43. Violet J, Sandhu S, Iravani A et al (2020) Long-term follow-up and outcomes of retreatment in an expanded 50-patient single-center phase II prospective trial of (177)Lu-PSMA-617 Theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 61:857–865
44. Welt S, Divgi CR, Scott AM et al (1994) Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J Clin Oncol* 12:1193–1203
45. Wester HJ, Keller U, Schottelius M et al (2015) Disclosing the CXCR4 expression in lymphoproliferative diseases by targeted molecular imaging. *Theranostics* 5:618–630
46. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T et al (2014) Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/(131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1280–1292
47. Zhao H, Guo L, Zhao H et al (2015) CXCR4 overexpression and survival in cancer: a system review and meta-analysis. *Oncotarget* 6:5022–5040