

# **Dosimetrie und Biodistribution von [<sup>68</sup>Ga]Ga-Bombesin PET/CT**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Matthias Nobis, geb. Haendeler**

aus Neuss

2023

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Ralph A. Bundschuh
2. Gutachter: Prof. Dr. Manuel Ritter

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.06.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Essler

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1.</b>	<b>Deutsche Zusammenfassung</b>	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Fragestellung	11
1.3	Material und Methoden	11
1.4	Ergebnisse	15
1.5	Diskussion	17
1.6	Zusammenfassung	22
1.7	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	23
<b>2.</b>	<b>Veröffentlichung</b>	28
	Abstract	28
	Introduction	28
	Materials and Methods	31
	Results	33
	Discussion	37
	References	38
<b>3.</b>	<b>Danksagung</b>	41

## Abkürzungsverzeichnis

BB <sub>2</sub>	Bombesin-Rezeptor Subtyp 2
CT	Computertomographie
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FOV	Fiel of View
GRPR	Gastrin-Releasing-Peptide-Rezeptor
ICRP	International Commission on Radiological Protection
MIRD	Committee on Medical Internal Radiation Dose
MRT	Magnetresonantomographie
ORNL	Oak Ridge National Laboratory
OSEM	ordered subset expectation maximization
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
SD	Standardabweichung
SPECT	single photon emission computed tomography
SUV max	maximal standartized uptake value

# 1 Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Die molekulare Bildgebung ist eine verhältnismäßig junge Disziplin der Medizin, die sich schnell entwickelt und mittlerweile aus Diagnostik und Therapie onkologischer Krankheitsbilder nicht mehr wegzudenken ist. Im Gegensatz zur radiologischen Bildgebung, welche physikalische Eigenschaften von Geweben nutzt, um diese darzustellen, beruht das Prinzip der molekularen Bildgebung auf der Möglichkeit, Gewebe anhand von biochemischen Charakteristiken und Stoffwechselprozessen abzubilden. Das geschieht durch Radiopharmaka (*Tracer*), welche entweder als Metaboliten am zellulären Stoffwechsel teilnehmen oder als Proteine spezifisch an Rezeptoren oder Oberflächenantigene von Zellen binden. Die Radiopharmaka beinhalten neben dem Molekül, welches die Zielstrukturen definiert, ein Radionuklid, welches die Einsatzbereiche des Tracers bestimmt. So kann derselbe Tracer mit einem  $\beta^+$ -Strahler zur Diagnostik oder mit einem  $\beta^-$ -Strahler zur gezielten Strahlentherapie genutzt werden. Diagnostische Verfahren in der Nuklearmedizin umfassen die Szintigraphie, die SPECT (*single photon emission computed tomography*) sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Bei der Szintigraphie werden  $\gamma$ -Strahler wie Technetium-99m verwendet, deren Strahlung mit einer Gammakamera erfasst wird, welche so ein einzelnes, zweidimensionales Bild erzeugt. Anwendungsbereiche sind beispielsweise die Skelett- oder Schilddrüsenszintigraphie. Die SPECT nutzt ebenfalls  $\gamma$ -Strahler, durch eine um den Patienten rotierende Gammakamera ist diese jedoch in der Lage, dreidimensionale Schnittbilder zu erzeugen. Anwendung findet diese Methode unter anderem in der Myokard- oder Hirnperfusionsszintigraphie.

### 1.1.1 PET/CT

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie werden Radiopharmaka eingesetzt, welche aus einem Positronenstrahler ( $\beta^+$ -Strahlung) wie Gallium-68 oder Fluor-18 und einer Trägersubstanz bestehen und in der Regel intravenös appliziert werden. Die durch das Radionuklid emittierten Positronen interagieren im Körper nach kürzester Distanz mit Elektronen im Gewebe, wobei eine Annihilationsstrahlung in Form zweier Gammaquanten mit einer Energie von je 511 keV entsteht, welche in einem Winkel von nahezu  $180^\circ$  zueinander ausgesandt werden. Diese Photonen werden nun von zwei sich gegenüberliegenden

Detektoren als Koinzidenz registriert und als Ereignis auf der Linie zwischen beiden Detektoren interpretiert. Anhand dieser Koinzidenzlinie und der zeitlichen Differenz der Registrierung beider Detektoren werden die Ereignisse exakt lokalisiert und anschließend als Serie von Schnittbildern verrechnet. Das eigentliche Bild wird daher wie auch bei der SPECT und der Szintigraphie anhand von Gammastrahlung berechnet und nicht direkt aus Positronenstrahlung, wie der Name der Untersuchung suggeriert. Im Gegensatz zur SPECT ist die PET durch die Methodik in der Lage auf einen physischen Kollimator zu verzichten, was zu Aufnahmen mit höherer Auflösung und besserem Kontrast führt. Wie bei anderen nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren auch, wird bei der PET eine Abbildung der Strahlungsquelle im Körper erzeugt, ohne dass die exakte anatomische Zuordnung erfolgen kann. Aus diesem Grund wird die PET in der Regel als Hybridverfahren in Kombination mit der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie als PET/CT oder PET/MRT durchgeführt. Dabei wird zunächst das radiologische Verfahren durchgeführt, um eine Abschwächungskorrektur der Gammastrahlung durchzuführen, welche die Tiefe der Strahlungsquelle im Körper berücksichtigt, sowie eine Streuungskorrektur abweichender Photonen. Des Weiteren wird so die anatomische Korrelation zu den funktionellen Aufnahmen des PET zur Verfügung gestellt. Da der Sichtbereich (*Field of View*) der PET technisch bedingt relativ begrenzt ist, müssen seriell verschiedene Bettpositionen des Patienten aufgenommen werden, wenn ein entsprechend großer Bereich aufgenommen werden soll. Hierbei muss für den Zeitunterschied eine Zerfallskorrektur des applizierten Nuklids erfolgen. Aufnahmen können entweder als statische Aufnahmen erfolgen, bei denen durch die Summe der über die Dauer der Aufnahme gemessenen Aktivität ein einzelnes Bild berechnet wird, oder als dynamische Aufnahme im *List-Mode*, in dem alle registrierten Ereignisse mit Lokalisation und Zeitstempel gespeichert werden und im Anschluss nach Wunsch der Untersuchers rekonstruiert werden können. Im Vergleich zur statischen Bildgebung fallen hier größere Datenmengen an und es kann immer nur ein einzelnes *Field of View* registriert werden. Der *List-Mode* ist daher insbesondere für die Analyse des Verteilungsverhaltens eines Tracers in einer bestimmten Region interessant. Während bei der Computertomographie für die Rekonstruktion der Bilddaten nach wie vor in der Regel die auf der Radon-Transformation beruhende gefilterte Rückprojektion aufgrund der geringen erforderlichen Rechenleistung und des niedrigen Zeitaufwands genutzt wird, kommen in der PET mittlerweile in der Regel iterative Verfahren zur Anwendung, bei

welchen durch die Anwendung von Erwartungs-Maximierungs-Algorithmen eine Näherung der Bilddaten an die Realität erfolgt. (vergleiche Bennett und Oza, 2016; Christian und Waterstram-Rich, 2007)

Die PET findet zunehmend Anwendung bei onkologischen Fragestellungen wie der Diagnostik und dem Staging von Tumorerkrankungen aber auch bei neurologischen oder kardiologischen Fragestellungen, ist aufgrund der hohen Kosten jedoch bisher keine Routinediagnostik. Der vorliegende Artikel befasst sich mit der PET bei Prostatakarzinompatienten.

### 1.1.2 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit einer Lebenszeitprävalenz von 10,9 % die häufigste bösartige Neubildung des Mannes und nach dem Lungenkarzinom und Kolonkarzinom seine dritthäufigste tumorbedingte Todesursache (Robert Koch-Institut, 2016). Während Männer mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von unter 10 Jahren in der Regel keinen Überlebensvorteil durch eine aktive Therapie im Vergleich zur Beobachtung (*Active Surveillance bzw. Watchful Waiting*) erlangen, ist bei jüngeren Patienten oder lokal fortgeschrittenem Tumor meist eine Therapie vorteilhaft (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Die Auswahl der Therapie ist abhängig von der Histologie des Tumors, des Krankheitsstadiums sowie von individuellen Risikofaktoren und Präferenzen. Während bei niedrig malignen Prozessen die Möglichkeit besteht, diese lokal chirurgisch in Form einer radikalen Prostatektomie oder mittels Strahlentherapie zu behandeln, werden aggressive Karzinome nach Möglichkeit zusätzlich hormonablativ und metastasierte Karzinome zusätzlich mittels Chemotherapie behandelt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Trotz radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie tritt im Rahmen der Nachsorge bei 35 % der Patienten innerhalb von 10 Jahren ein Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum als Anzeichen eines Rezidivs auf (Freedland et al., 2005).

Während bei der Diagnostik des primären Prostatakarzinoms Sonographie, radiologische Bildgebung und die Histologie erfolgreich genutzt werden, scheint zur Diagnostik von Rezidiven in Form eines PSA Anstiegs die molekulare Bildgebung der klassischen Bildgebung in Form von CT und MRT gleichwertig bis überlegen zu sein (Kelloff et al., 2009; Mason et al., 2019). Wichtigste Zielstruktur für die molekulare Bildgebung des Prostatakarzinoms stellt das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) dar, wessen

Expression mit steigendem Gleason-Score korreliert (Kasperzyk et al., 2013). PSMA-PET Liganden, welche mit Gallium-68 markiert wurden, werden erfolgreich in der Diagnostik des biochemischen Rezidivs des Prostatakarzinom eingesetzt und zeigen eine patientenspezifische Sensitivität und Spezifität von 86 % (Perera et al., 2016). Da das Prostatakarzinom eine sehr heterogene Neoplasie ist und niedrig maligne Befunde häufig eine geringere Expression von PSMA zeigen, bleiben diese in der PSMA-PET jedoch teilweise unentdeckt (Kasperzyk et al., 2013).

Um auch in den PSMA-negativen Fällen eine Diagnostik zu ermöglichen wurden andere Zielstrukturen erprobt. Diagnostische Verfahren, welche radioaktiv markiertes Acetat, Cholin oder Fluordesoxyglucose nutzen haben den großen Nachteil, dass auch benigne Prostataläsionen oder Entzündungsprozesse eine erhöhte Aufnahme zeigen (Jadvar, 2011). Des Weiteren sind Kohlenstoff-11 verwendende Verfahren aufgrund der kurzen Halbwertszeit räumlich an einen Zyklotron und somit an entsprechend große Zentren gebunden.

Eine Zielstruktur, die in letzter Zeit in den Fokus rückte, ist der Gastrin-Releasing-Peptide-Rezeptor (GRPR).

### 1.1.3 Gastrin-Releasing-Peptide-Rezeptor

Der Gastrin-Releasing-Peptide-Rezeptor oder Bombesin-Rezeptor Subtyp 2 (BB<sub>2</sub>) ist ein 7 Transmembrandomänen-Rezeptor bestehend aus 384 Aminosäuren, welcher intrazellulär G-Protein gekoppelt ist (Battey et al., 2019). Der GRPR wird physiologisch in humanem Pankreasgewebe, in geringem Maße im Magen und in sehr geringen Mengen in adrenalem und zerebralem Gewebe exprimiert, andere Gewebetypen wie Darm, Lunge, Schilddrüse, Leber, Niere, Herz, Skelettmuskulatur und Prostata sind in Nachweisversuchen negativ (Xiao et al., 2001). Die Expression von GRPR wurde in diversen Tumoren des Menschen nachgewiesen in denen er potentiell als autokriner Wachstumsfaktor fungiert (Cornelio et al., 2007).

Im Prostatakarzinom verhält sich die Expression des GRPR invers korrelierend zum Gleason-Score und ist somit für niedrig maligne Prozesse potentiell als Ziel besser geeignet als das PSMA (Beer et al., 2012). Aus diesem Grund wurden Liganden entwickelt, welche als Antagonisten spezifisch an den GRPR binden, ohne diesen zu aktivieren (Mansi et al., 2011). Diese Antagonisten gehören wie das Gastrin-Releasing-Peptide zur Familie



der bombesinähnlichen Peptide und wurden erfolgreich in der Diagnostik eingesetzt, wobei Sensitivitäten von 88 % für das primäre Prostatakarzinom und 70 % für befallene Lymphknoten festgestellt wurden (Kähkönen et al., 2013). Verwendete an den GRPR bindende Tracer umfassen unter anderem RM2, MJ9, RM26 und BBN(7-14) (Gnesin et al., 2018; Kähkönen et al., 2013; Zhang et al., 2016; Zhang et al., 2018).

#### 1.1.4 RM2

Der im vorliegenden Artikel benutzte Ligand RM2 ist ein hochaffiner Antagonist des  $BB_2$  und zeigt eine spezifische Bindung an diesen (Mansi et al., 2011). In der Herstellung wird das Peptid RM2 (D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH<sub>2</sub>) mittels dem Kationen-Spacer 4-Amino-1-Carboxymethyl-Piperidin an DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) gekoppelt, welches eine Chelatkomplex bildende Säure ist, die in der molekularen Bildgebung für diverse Radiopharmaka zur Markierung mit Radionukliden genutzt wird (Mansi et al., 2011). Anschließend wird DOTA-RM2 mit Gallium-68 markiert, welches sich aufgrund der verhältnismäßig kurzen Halbwertszeit von 68 Minuten und der einfachen Verfügbarkeit durch einen  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator gut für die Diagnostik eignet. Für die gezielte Therapie kann – bislang im Rahmen experimenteller Studien – auch eine Markierung mit Lutetium-177 erfolgen, was eine vielversprechende Möglichkeit für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne andere verbleibende Therapieoptionen darstellt (Kurth et al., 2020).

#### 1.1.5 Dosimetrie

Die PET ist wie radiologische Verfahren eine Untersuchung mit Strahlenbelastung des Patienten und benötigt daher eine rechtfertigende Indikation sowie eine adäquate Kosten-Nutzen Relation. Während bereits eine gute Datenlage den Nutzen einer PET mit Gallium-68 markierten GRPR Antagonisten in der Diagnostik des Prostatakarzinom-Rezidivs beweist, lag zum Zeitpunkt der Auswertung ausschließlich eine einzelne Analyse der Strahlenbelastung durch [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2 bei gesunden Probanden vor (Minamimoto et al., 2016; Minamimoto et al., 2018; Roivainen et al., 2013; Stoykow et al., 2016; Touijer et al., 2019). Die Ermittlung der Strahlenbelastung erfolgt anhand einer dosimetrischen Analyse. Während exponiertes Personal in der Regel mit einem Personendosimeter ausgestattet ist

welches die von außen einwirkende Strahlendosis misst, ist für die Ermittlung der Strahlenbelastung nach Applikation eines Radiopharmakons eine interne Dosimetrie nötig. Bei dieser sollen die strahlungs- und gewebebewichteten Strahlendosen für jedes Organ quantifiziert werden, um kritische Organe festzustellen, welche eine Limitierung für die Applikation – sowohl bei Diagnostik als auch für eine potentielle Therapie – darstellen können. Um eine solche interne Dosimetrie durchzuführen sind Schnittbilder aus molekularer Bildgebung plus anatomische Korrelate in Form von CT oder MRT zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion des Radiopharmakons notwendig.

Die interne Dosimetrie wird nach dem Modell des Committee on Medical Internal Radiation Dose (MIRD) durchgeführt (Bolch et al., 2009). Dieses findet unter anderem Anwendung in den Veröffentlichungen der International Commission on Radiological Protection (ICRP), welche Phantommodelle zur Größe und Verteilung der Organe sowie zur Kalkulation der Eigen- und Fremddosis zur Verfügung stellt (ICRP, 2007).

Zur Berechnung der Dosen wird die Verweildauer des Radiopharmakons in jedem Organ in Abhängigkeit der applizierten Aktivität kalkuliert und das Integral der Aktivität über die Zeit anschließend für jedes Organ mit der entsprechenden Dosisleistungskonstante des verwendeten Nuklids multipliziert, um die Strahlendosis zu ermitteln, wobei nach dem MIRD-Prinzip sowohl die Dosis, die das Radiopharmakon auf das entsprechende Organ selbst ausübt, als auch die Dosis durch die Strahlung in benachbarten Organen berücksichtigt werden (Bolch et al., 2009).

Diese wird anschließend mit einem Strahlungswichtungsfaktor multipliziert, welcher die biologische Wirksamkeit der Strahlungstypen berücksichtigt. Die Strahlungswichtungsfaktoren werden durch die ICRP vorgeschlagen und stellen den aktuellen Stand der Forschung dar. Hierbei wird  $\alpha$ -Strahlung mit dem Faktor 20, Protonen mit dem Faktor 2 und Elektronen sowie Photonen mit dem Faktor 1 gewichtet (ICRP, 2007). Die so gewichteten Strahlendosen sind Äquivalentdosen und werden in diesem Fall als Organ-Äquivalentdosen bezeichnet.

Im nächsten Schritt werden in Abhängigkeit der Vulnerabilität verschiedener Gewebe die Organ-Äquivalentdosen mit Gewebe-Wichtungsfaktoren multipliziert. Die Summe der so gewichteten Äquivalentdosen wird als effektive Dosis bezeichnet und berücksichtigt somit Strahlungsart, Verteilung des Radionuklids und Vulnerabilität der verschiedenen Gewebetypen. Die Organ-Äquivalentdosen und die effektive Dosis sind somit die wesentlichen

Parameter einer internen Dosimetrie (Bolch et al., 2009; ICRP, 2007).

## 1.2 Fragestellung

Die Ziele der Arbeit umfassten die retrospektive detaillierte Auswertung der physiologischen Verteilung, der Aufnahme in verschiedenen Organsysteme und der Ausscheidungswege von intravenös appliziertem  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ , die Berechnung der Organdosen und der effektiven Dosis. Statistisch erfolgt eine Berechnung des Mittelwerts mit Standardabweichungen sowie die anschließende Gegenüberstellung mit entsprechenden vergleichbaren Radiopharmaka mit dem Ziel des Beweises der sicheren Anwendbarkeit.

Zum Beweis einer relevanten Abweichung der Mittelwerte wird Cohans  $d$  berechnet, der Beweis der Sicherheit lässt sich entsprechend als folgende Hypothesen formulieren:

H0: Die mittlere effektive Dosis (in mSv/MBq) bei der Anwendung von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$  liegt bei Patienten mit Prostatakarzinom oberhalb des Mittelwerts der bisher ermittelten effektiven Dosis für  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$  bei gesunden Probanden und der vergleichbaren Tracer  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-MJ9}$  und  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM26}$  (Cohans  $d > 0,8$  für alle drei Vergleiche).

H1: Die mittlere effektive Dosis (in mSv/MBq) bei der Anwendung von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$  liegt bei Patienten mit Prostatakarzinom nicht über dem Mittelwert der bisher ermittelten effektiven Dosis für  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$  bei gesunden Probanden und der vergleichbaren Tracer  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-MJ9}$  und  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM26}$  (Cohans  $d < 0,8$  für mindestens einen Vergleich).

## 1.3 Material und Methoden

Das Patientenkollektiv des Artikels von Haendeler et al. (2020) bestand aus fünf Patienten mit Prostatakarzinom, vier davon wurden mittels radikaler Prostatektomie sowie Radiatio behandelt und entwickelten ein biochemisches Rezidiv. Mit der Fragestellung nach einem Lokalrezidiv oder Metastasen wurde hier eine Diagnostik mittels  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-PET/CT}$  durchgeführt, welche keine Hinweise auf ein Rezidiv lieferte.

Bei dem fünften Patienten war bereits eine Metastasierung bekannt, welche mit antiandrogener Therapie und insgesamt 11 Zyklen  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$  behandelt wurde. Bei einem weiteren Progress war hier die Fragestellung, ob eine ausreichende Expression von GRPR

vorlag um eine Therapie mit [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-RM2 zu ermöglichen.

Der PSA-Wert war bei den ersten vier Patienten mit einem Bereich von  $1,8\text{--}27,5\text{ ng mL}^{-1}$  und einem Mittelwert von  $10,41 \pm 12,01\text{ ng mL}^{-1}$  deutlich erhöht, bei dem weiteren Patienten mit vorhandenen Leber- und Knochenmetastasen lag er sogar bei  $2045\text{ ng mL}^{-1}$ . Die dosimetrische Analyse erfolgte retrospektiv im Rahmen des individuellen Heilversuchs und es lagen von allen Patienten schriftliche Einverständniserklärungen zur Untersuchung und Veröffentlichung der Ergebnisse vor. Alle Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt (Haendeler et al., 2020).

### 1.3.1 [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2

Der Ligand DOTA-RM2 wurde im Rahmen einer nicht-kommerziellen Forschungsvereinbarung unentgeltlich von Life Molecular Imaging GmbH, Berlin bezogen. Es erfolgte die Zubereitung durch die radiochemische Abteilung der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn, welche das DOTA-RM2 mit Gallium-68 markierte und anschließend die radiochemische Reinheit überprüfte (Haendeler et al., 2020).

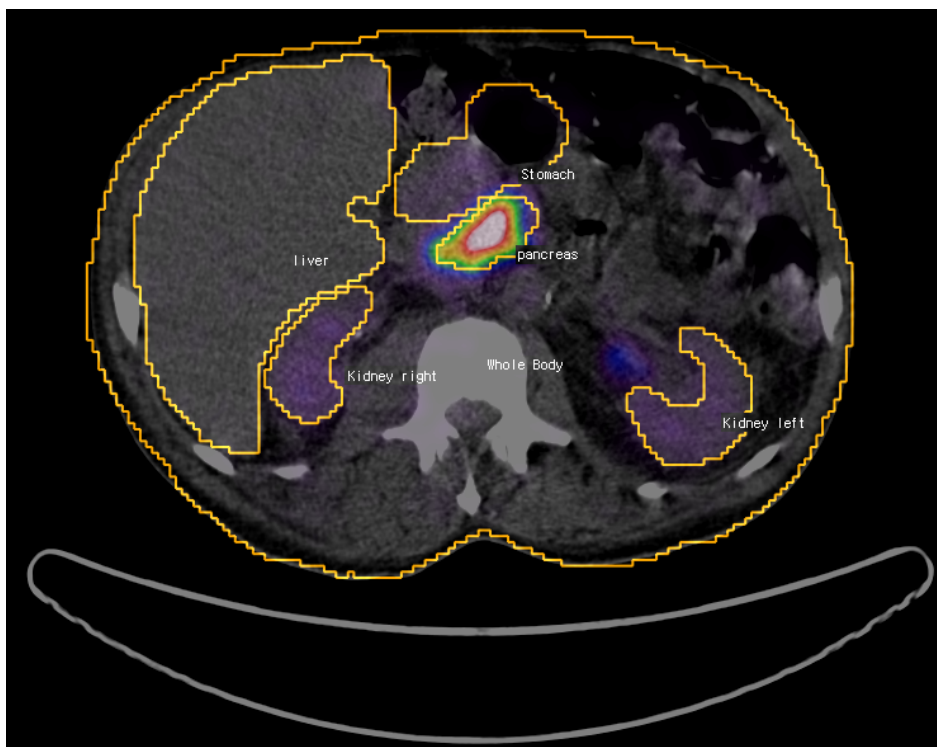
### 1.3.2 Untersuchungsprotokoll

Es folgt die Beschreibung des Untersuchungsprotokolls, wie durch Haendeler et al. (2020) durchgeführt. Vor Beginn der Bildgebung wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung des Hämatokrits durchgeführt. Die Bildgebung erfolgte mit einem Siemens Biograph 2 PET/CT System. Zunächst wurde das *Field of View* mittels CT auf Nieren und Pankreas eingestellt. Nach Start des *List-Mode* erfolgte die intravenöse Applikation von [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2 mit der Aktivität ( $162,8 \pm 2,1\text{ MBq}$ ). Die dynamische Aufnahme wurde für 30 Minuten durchgeführt und anschließend mittels OSEM (*ordered subset expectation maximization*) als sechs Bilder zu je 300 Sekunden rekonstruiert. 60 und 120 Minuten nach dem Injektionszeitpunkt wurde mit statischen Ganzkörperaufnahmen begonnen, nachdem ein Low-Dose CT zur Streuungskorrektur durchgeführt wurde. Die Ganzkörperaufnahmen wurden vom Kopf bis zur Mitte des Oberschenkels durchgeführt, da die Aufnahme der Beine zur dosimetrischen Auswertung nur geringen Mehrwert bietet, die Untersuchung für die Patienten aufgrund der zusätzlichen Bettpositionen jedoch deutlich verlängert hätte. Parallel zur Bildgebung erfolgte

die Entnahme von Blutproben in EDTA-Röhrchen, jeweils während der dynamischen Aufnahme alle 5 Minuten und zu Beginn beider Ganzkörperaufnahmen. Von jeder Probe wurden 1000  $\mu\text{L}$  abpipettiert und gemeinsam mit einer bekannten Standard-Probe in einem Gamma-Zähler (Wallac 1480 WIZARD 3<sup>™</sup>) analysiert (Haendeler et al., 2020).

### 1.3.3 Auswertung der Daten

Sowohl die dynamischen Aufnahmen als auch die Ganzkörperaufnahmen wurden mittels *InterView Fusion Software* (MEDISO Medical Imaging Systems, Budapest, Ungarn) analysiert. Hierzu erfolgte die vollständige manuelle Markierung der Organe in allen axialen Schichten der CT Aufnahmen (Abbildung 1). Diese *Regions of Interest* aus den Einzelschichten wurden anschließend als *Volumes of Interest* für jedes Organ zusammengefasst. Von Interesse waren hier als Hauptexpressionsort des GRPR das Pankreas, außerdem Leber, Magen, Milz und als Ausscheidungsweg Nieren und Harnblase, wobei ausschließlich das Nierenparenchym, nicht die Nierenbecken markiert wurden.



**Abb. 1:** *Regions of Interest* für zu untersuchende Organe auf axialem Schnittbild (Haendeler et al. 2020)

Des Weiteren wurde in den Ganzkörperaufnahmen die Aktivität des ganzen Patienten erhoben, um die Strahlung außerhalb der markierten Organe zu berechnen. Von den zugehörigen PET-Scans wurde nun die mittlere Aktivität in  $\text{kBq mL}^{-1}$  in jedem Organ zu den acht verschiedenen Zeitpunkten ausgelesen. Für das Volumen der Organe wurde der entsprechende Mittelwert aus den verschiedenen CT-Bildern der Berechnung zu Grunde gelegt, woraus sich die Aktivität für jedes Organ ergab. Die aus den Blutproben ermittelte Aktivität wurde in Hinblick auf Entnahme- und Analysezeitpunkt zerfallskorrigiert. Die Aktivität wurde anschließend für alle Datenpunkte zur weiteren Auswertung als Anteil an der applizierten Gesamtaktivität (in Prozent) angegeben (Haendeler et al., 2020).

#### 1.3.4 Dosimetrische Analyse

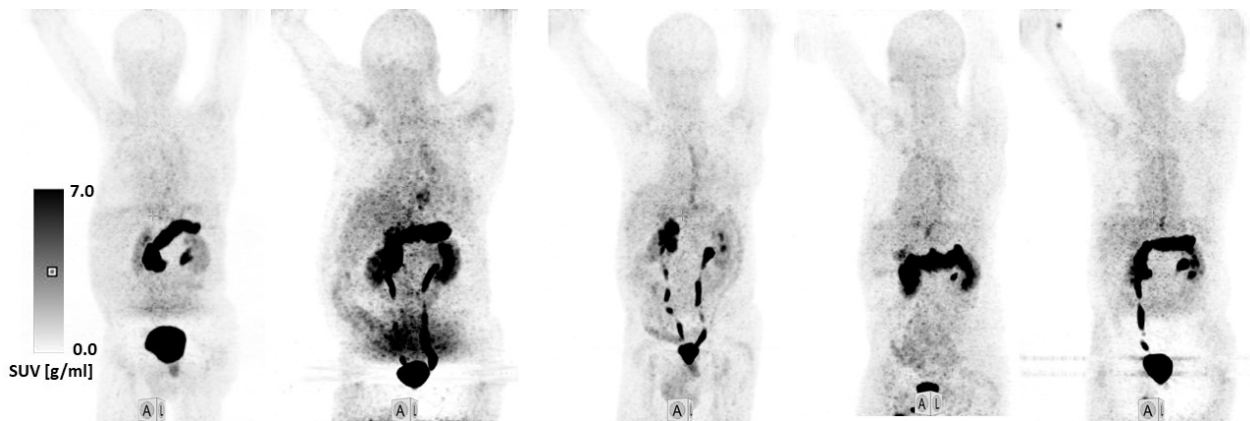
Mit *OLINDA/EXM Version 2.0* (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) wurden anhand der Zeit-Aktivität-Datenpunkte Exponentialfunktionen angepasst und anschließend integriert, um so die Verweildauer der Aktivität des Radiopharmakons in den Organen in Megabecquerel Stunden pro Megabecquerel applizierter Aktivität ( $\text{MBq h MBq}^{-1}$ ) zu berechnen. Es wurden wahlweise Exponentialfunktionen mit zwei oder drei Exponenten angepasst, je nachdem, ob die Datenpunkte einen initialen Anstieg oder eine kontinuierliche Abnahme der Aktivität im Organ andeuteten. Für die Verweildauer im Restkörper wurden die Werte der Organe von dem des Gesamtkörpers subtrahiert (Haendeler et al., 2020). Für die Verweildauer des Radiopharmakons im roten Knochenmark wurde die Richtlinie der *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) von 2010 verwendet. Diese berechnet, da für RM2 weder eine Aufnahme in zelluläre Bestandteile des Blutes noch in Zellen des blutbildenden Systems beschrieben ist, die Knochenmarksdosis anhand der Aktivität der extrazellulären Flüssigkeit im Knochenmarksraum, welche dem Produkt der Knochenmarksmasse der Phantommodelle und der *red marrow extracellular fluid fraction* von 0,19 entspricht. Unter der Annahme, dass die Aktivität der extrazellulären Flüssigkeit im Knochenmark der des Blutplasmas entspricht und der verwendete Tracer keine Aufnahme in Zellen von Knochen oder Knochenmark zeigt, kann so die kumulierte Aktivität von diesem berechnet werden als  $\tilde{A}_{\text{KM}} = \tilde{A}_{\text{Blut}} \cdot (V_{\text{Blut}} \cdot \rho_{\text{Blut}})^{-1} \cdot m_{\text{KM}} \cdot 0,19 \cdot (1 - hkt)^{-1}$  wobei  $\tilde{A}_{\text{Blut}}$  die kumulierte Aktivität im Blut,  $\rho_{\text{Blut}}$  die Dichte des Blutes,  $V_{\text{Blut}}$  das gesamte Blutvolumen,  $m_{\text{KM}}$  die Masse des Knochenmarks und  $hkt$  den Hämatokrit darstellt (Hindorf et al., 2010). Dabei wurde die Dichte des Blutes mit  $1,06 \text{ g mL}^{-1}$  berechnet, die Masse

des Knochenmarks mit 1170 g, und das Blutvolumen durch die Formel  $BLV_{\text{Patient}} \text{ (mL)} = 31,9 \cdot l_{\text{Patient}} + 26,3 \cdot m_{\text{Patient}} - 2402$  ermittelt, wobei  $l_{\text{Patient}}$  der Körpergröße in cm und  $m_{\text{patient}}$  dem Körpergewicht in kg entsprechen (Cutnell und Johnson, 2007; Hänscheid et al., 2009). Die dosimetrische Analyse erfolgte nach dem MIRD-Schema, wie es in *OLINDA/EXM* implementiert ist und dem männlichen Phantommodell der IRCP-89 Publikation (ICRP, 2002). Die Wichtungsfaktoren für Strahlung und Gewebe entstammen der ICRP-103 Publikation (ICRP, 2007). Zur Berechnung der effektiven Dosis wurde die Dosimetrie zusätzlich für jeden Patienten anhand des männlichen und weiblichen Phantoms durchgeführt und die Ergebnisse anschließend gemittelt, um die geschlechtsgemittelte effektive Dosis zu erhalten, wie in der ICRP-103 Publikation empfohlen (Haendeler et al., 2020).

#### 1.4 Ergebnisse

Laut Haendeler et al. (2020) führte die Anwendung von [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2 führte in keinem Fall zu dem Auftreten von Nebenwirkungen. Bei vier Patienten fand sich kein Anzeichen für RM2-positive Läsionen, in einem Fall zeigte sich eine geringe Traceranreicherung (*Uptake*) mit  $\text{SUV}_{\text{max}} 4,3$  (*maximal standartized uptake value*) paravertebral, welche bereits im PSMA-PET/CT eine geringe Aufnahme zeigte, in beiden Fällen jedoch nicht ausreichend, um eine Therapieoption darzustellen (Haendeler et al., 2020).

Die physiologische Verteilung des Tracers, wie bereits durch Roivainen et al. (2013) beschrieben zeigte sich auch in dieser Auswertung. Eine Anreicherung konnte in Pankreas und Nieren, sowie in geringerem Maße in Leber, Magen und Milz beobachtet werden (Abbildung 2). Die Aktivität im Blut nahm schnell ab, der Tracer zeigte eine schnelle renale Elimination und akkumulierte sich dann in der Harnblase. Die Anreicherung in Pankreas und Magen stieg in den ersten Minuten an, anschließend folgte eine kontinuierliche Abnahme der Aktivität (Abbildung 3). Es kam zu keiner Anreicherung in den Speicheldrüsen (Haendeler et al., 2020). Auffällig war die Anreicherung des Tracers im kardialen Anteil des Magens bei drei Patienten. Ein Patient zeigte eine deutlich erhöhte Verweildauer des Radiopharmakons im Magen ( $0,239 \text{ MBq h MBq}^{-1}$ ) gegenüber dem Median ( $0,007 \text{ MBq h MBq}^{-1}$ ). Bei einem anderen Patienten kam es aufgrund einer Pankreasatrophie zu einer deutlich reduzierten Aufnahme im Pankreas ( $0,011 \text{ MBq h MBq}^{-1}$ ) im Vergleich zum Median aller Patienten ( $0,040 \text{ MBq h MBq}^{-1}$ ) (Haendeler et al., 2020). Die Pharmakokinetik des Tracers mit schneller renaler Ausscheidung führte wie in Tabelle 1 zu sehen zur höchsten berechneten



**Abb. 2:** Maximumintensitätsprojektion (MIP) des ersten Ganzkörper-scans aller Patienten 1 h nach Injektion von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$  (Haendeler et al., 2020)

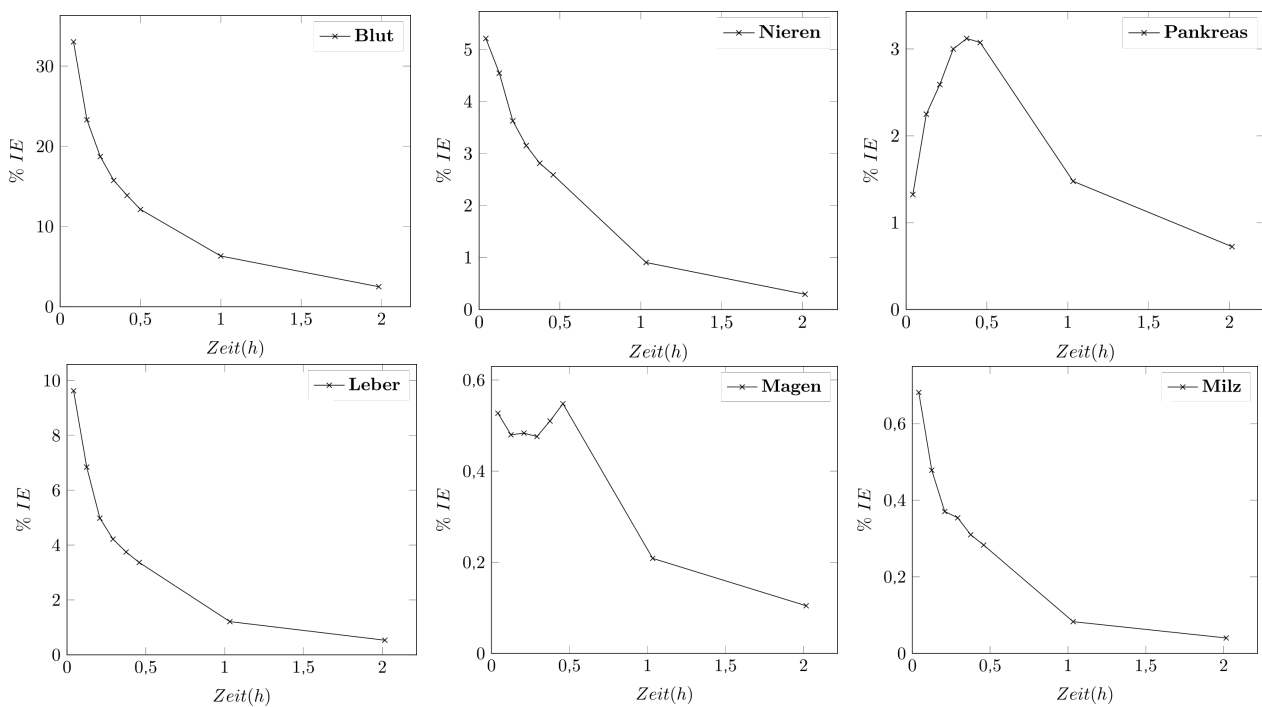
mittleren Verweildauer in der Harnblase ( $0,400 \text{ MBq h MBq}^{-1}$ ), gefolgt von Magen, Leber, Pankreas und Nieren, bei deutlicher Aktivität im restlichen Körper ( $0,764 \text{ MBq h MBq}^{-1}$ ). Die höchste Konzentration des Tracers konnte in der Harnblase, der Bauchspeicheldrüse und den Nieren gemessen werden (maximale Aktivität  $\pm$  SD in  $\text{kBq mL}^{-1}$ :  $103,31 \pm 71,43$ ;  $38,23 \pm 18,19$ ;  $19,28 \pm 4,01$ ) (Haendeler et al., 2020).

**Tab. 1:** Verweildauer von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$  in den untersuchten Organen in  $\text{MBq h MBq}^{-1}$  (modifiziert nach Haendeler et al., 2020)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Mittelwert	SD
Magen	0,239	0,012	0,005	0,006	0,007	0,054	0,104
Nieren	0,026	0,038	0,025	0,035	0,033	0,032	0,006
Leber	0,066	0,053	0,049	0,033	0,047	0,049	0,012
Pankreas	0,062	0,040	0,011	0,034	0,040	0,037	0,018
Knochenmark	0,013	0,012	0,014	0,023	0,015	0,015	0,004
Milz	0,009	0,004	0,003	0,006	0,004	0,005	0,002
Harnblase	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400	0,000
Restkörper	0,716	0,780	0,665	0,653	1,005	0,764	0,144

Die dosimetrische Analyse identifizierte die Harnblase als das Organ mit der höchsten Strahlenlast mit einer mittleren Äquivalentdosis von  $0,470$  Millisievert pro appliziertem Megabecquerel Aktivität des Tracers (Tabelle 2), gefolgt von Pankreas ( $0,124 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ), Magenwand ( $0,063 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) und Nieren ( $0,049 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ). Das Knochenmark absorbierte eine Dosis in Höhe von  $0,010 \text{ mSv MBq}^{-1}$ . Die mittlere, geschlechtsgemittelte





**Abb. 3:** Zeit-Aktivitäts Kurven (TAC) der Organe exemplarisch für einen Patienten. % IE = Prozent der injizierten Aktivität (modifiziert nach Haendeler et al. 2020)

effektive Gesamtdosis betrug  $0,038 \text{ mSv MBq}^{-1}$  und führte so bei einer durchschnittlich applizierten Aktivität von  $162,8 \text{ MBq}$  zu einer resultierenden effektiven Dosis von  $6,19 \text{ mSv}$  (Haendeler et al., 2020).

## 1.5 Diskussion

RM2, zum Beispiel markiert mit Gallium-68, ist bereits in vielen Studien als vielversprechender Tracer angepriesen worden. Dazu gehört vor Allem der Stellenwert in der Diagnostik des Prostatakarzinoms, aber auch in der Diagnostik des Mammakarzinoms hat sich RM2 als vielversprechend erwiesen (Minamimoto et al., 2018; Stoykow et al., 2016; Touijer et al., 2019). Dabei zeichnet sich mit Gallium-68 markiertes RM2 durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus bei vergleichsweise geringer Strahlungsbelastung in gesunden Probanden (Kähkönen et al., 2013; Roivainen et al., 2013).

Bei Patienten mit signifikanter Tumorlast wäre es denkbar, dass diese die Biodistribution und die resultierenden Organdosen maßgeblich beeinflusst, daher sollte diese Auswertung nicht nur der Bestätigung der bislang publizierten Daten dienen, sondern diese auch um

**Tab. 2:** absorbierte Äquivalentdosis der einzelnen Organe sowie effektive Dosis nach der Applikation von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$  in  $\text{mSv MBq}^{-1}$  (modifiziert nach Haendeler et al., 2020)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Mittelwert	SD
Nebennieren	0,016	0,014	0,011	0,012	0,015	0,014	0,002
Gehirn	0,006	0,006	0,005	0,005	0,008	0,006	0,001
Ösophagus	0,012	0,008	0,006	0,007	0,010	0,008	0,002
Augen	0,006	0,006	0,005	0,005	0,008	0,006	0,001
Gallenblasenwand	0,011	0,010	0,008	0,008	0,012	0,010	0,002
Kolon, links	0,014	0,011	0,008	0,009	0,012	0,011	0,002
Dünndarm	0,012	0,011	0,009	0,010	0,013	0,011	0,002
Magenwand	0,245	0,022	0,012	0,015	0,019	0,063	0,102
Kolon, rechts	0,009	0,009	0,008	0,008	0,011	0,009	0,001
Rektum	0,016	0,016	0,015	0,015	0,018	0,016	0,001
Herzwand	0,012	0,008	0,007	0,007	0,010	0,009	0,002
Nieren	0,042	0,058	0,039	0,053	0,052	0,049	0,008
Leber	0,023	0,017	0,016	0,012	0,016	0,017	0,004
Lunge	0,009	0,007	0,006	0,006	0,009	0,008	0,002
Pankreas	0,212	0,131	0,037	0,109	0,130	0,124	0,063
Prostata	0,020	0,020	0,019	0,019	0,022	0,020	0,001
Speicheldrüsen	0,006	0,007	0,006	0,006	0,009	0,007	0,001
Knochenmark	0,010	0,009	0,009	0,010	0,011	0,010	0,001
Osteogene Zellen	0,007	0,006	0,006	0,007	0,008	0,007	0,001
Milz	0,034	0,017	0,010	0,021	0,015	0,019	0,009
Hoden	0,009	0,010	0,009	0,009	0,012	0,009	0,001
Thymus	0,008	0,007	0,006	0,006	0,009	0,007	0,001
Schilddrüse	0,007	0,007	0,006	0,006	0,009	0,007	0,001
Harnblase	0,469	0,470	0,469	0,469	0,472	0,470	0,001
Restliches Gewebe	0,013	0,011	0,010	0,010	0,013	0,011	0,001
Effektive Dosis <sup>a</sup>	0,063	0,033	0,030	0,031	0,034	0,038	0,014

*a Anmerkung:* Die effektive Dosis ist die aus dem männlichen und weiblichen ICRP-P89 Phantom gemittelte effektive Dosis.

etwaige Besonderheiten in der Patientengruppe mit Prostatakarzinom erweitern.

### 1.5.1 Beurteilung von Biodistribution und Dosimetrie

Als potenter Antagonist des GRPR zeigt RM2 eine spezifische Bindung an diesen, was sich auch in der Biodistribution widerspiegelt. Das Pankreas und der Magen zeigten eine initial zunehmende Speicherung des Tracers, gefolgt von einer raschen Abnahme der Tracerkonzentration. Alle anderen Zielorgane – mit Ausnahme der Harnblase – zeigten eine kontinuierliche Abnahme der Aktivität. Die Nieren stellten sich als alleiniger Ausscheidungsweg dar, es kam zu einer raschen Abnahme der Aktivität im Blut, zur Ausscheidung

über die Harnwege und zur Akkumulation des Tracers in der Harnblase. Diese Verteilung führte, wie bereits in anderen Studien beschrieben, entsprechend zu den Organen mit der höchsten Strahlenlast – Pankreas (Mittelwert  $\pm$  SD:  $0,124 \pm 0,063$  mSv MBq<sup>-1</sup>) und Harnblase (Mittelwert  $\pm$  SD:  $0,470 \pm 0,001$  mSv MBq<sup>-1</sup>) (Haendeler et al., 2020; Kurth et al., 2020; Roivainen et al., 2013).

Die bislang nicht beschriebene Aufnahme des Tracers in Ösophagus und kardiale Anteile des Magens lässt sich dadurch erklären, dass der GRPR unter anderem in entzündlichen Prozessen beteiligt ist (Battey et al., 2019; Majumdar und Weber, 2011). Diese Aufnahme, sowie eine ausgeprägte Nähe von Magen und Pankreas in einem der Patienten, könnte die Ursache für die im Vergleich zu bisherigen Studien höhere Verweildauer des Tracers im Magen sein (Mittelwert  $\pm$  SD:  $0,054 \pm 0,1035$  MBq h MBq<sup>-1</sup> versus  $0,012 \pm 0,0030$  MBq h MBq<sup>-1</sup>) (Haendeler et al., 2020; Roivainen et al., 2013).

Im Vergleich zu gesunden Probanden, wie von Roivainen et al. (2013) beschrieben, lassen sich Unterschiede der Organdosis der Harnblase möglicherweise durch ein kürzeres Entleerungsintervall der Harnblase in der vorliegenden Auswertung (2,0 h versus 3,5 h) und methodische Differenzen erklären. Roivainen et al. (2013) nutzten Olinda in der Version 1.1, Haendeler et al. (2020) nutzten Version 2.0. In der aktuelleren Software sind die formelbasierten ORNL Phantome (*Oak Ridge National Laboratory*) der 1960er aus der ICRP 60 Publikation durch neuere Phantommodelle in Form der Voxel-basierenden ICRP 89 Phantome von 2008 ersetzt und die Wichtungsfaktoren an die ICRP 103 Publikation angepasst worden (Haendeler et al., 2020; ICRP, 1990, 2002, 2007).

Die mittlere Organ-Äquivalentdosis des Pankreas war mit  $0,124$  mSv MBq<sup>-1</sup> geringer, als für gesunde Probanden durch Roivainen et al. (2013) ( $0,51$  mSv MBq<sup>-1</sup>) oder vergleichbare andere GRPR-Liganden ( $0,225 - 0,26$  mSv MBq<sup>-1</sup>), allerdings wesentlich höher als die Dosis bei der Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]]Ga-PSMA ( $0,0199$  mSv MBq<sup>-1</sup>), welches sich durch das Expressionsmuster des GRPR erklärt, angegeben (Gnesin et al., 2018; Green et al., 2017; Haendeler et al., 2020; Zhang et al., 2016; Zhang et al., 2018). Die durch diese Auswertung ermittelte, im Vergleich zu gesunden Probanden geringere, Dosis lässt sich teilweise durch die Altersunterschiede der Probanden (mittleres Alter 52 Jahre und 77 Jahre) sowie durch die Pankreasatrophie einer der Patienten erklären. (Haendeler et al., 2020; Roivainen et al., 2013)

Die ermittelte Äquivalentdosis der Nieren ( $0,049$  mSv MBq<sup>-1</sup>) war geringer als zuvor für ge-

sunde Probanden beschrieben ( $0,081 \pm 0,011 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) allerdings im Rahmen vergleichbarer GRPR-Liganden, die mit Gallium-68 markiert wurden ( $0,038 \pm 0,00303 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ;  $0,036 \pm 0,00189 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) und damit geringer als die Dosis durch  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA ( $0,413 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ), welche mehr als das 8-fache beträgt (Gnesin et al., 2018; Green et al., 2017; Haendeler et al., 2020; Roivainen et al., 2013; Zhang et al., 2018).

Das rote Knochenmark absorbierte mit  $0,010 \text{ mSv MBq}^{-1}$  eine Äquivalentdosis, die vergleichbar mit anderen GRPR-Liganden und  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA ist ( $0,00915 - 0,013 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) (Gnesin et al., 2018; Green et al., 2017; Haendeler et al., 2020; Roivainen et al., 2013; Zhang et al., 2016; Zhang et al., 2018).

Bemerkenswert waren die interindividuellen Differenzen der absorbierten Organdosen, insbesondere Pankreas und Magenwand fielen hier durch große Unterschiede auf. Die Variation der Dosen im Pankreas ( $0,0369 - 0,212 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) lässt sich durch die Pankreasatrophie eines Patienten erklären, die große Variation der Dosen des Magens ( $0,0118 - 0,245 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) mit der ungewöhnlich nahen Lage von Pankreas und Magen in einem Patienten sowie der Aufnahme von Tracer in kardiale Magenanteile in drei der Patienten. Aufgrund der großen Schwankungen sollte eine individuelle Dosimetrie durchgeführt werden, falls eine Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-RM2 in Erwägung gezogen wird (Haendeler et al., 2020). Gerade das Pankreas wird in der dosimetrischen Analyse einer Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-RM2 als das kritische Organ bezeichnet (Kurth et al., 2020).

Die mittlere geschlechtsgemittelte effektive Dosis lag mit  $0,038 \text{ mSv MBq}^{-1}$  unterhalb der vorbeschriebenen Dosis in gesunden männlichen Probanden ( $0,051 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) was an der Berechnung mit den aktuelleren Phantomen und Wichtungsfaktoren liegen kann (Haendeler et al., 2020; Roivainen et al., 2013).

Die effektive Dosis lag im Bereich von anderen, mit Gallium-68 markierten GRPR-Liganden ( $0,0217 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ;  $0,0276 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) bzw.  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA ( $0,0258 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) (Gnesin et al., 2018; Green et al., 2017; Haendeler et al., 2020; Zhang et al., 2016).

Für die Vergleiche der mittleren effektiven Dosis mit der Studie von Haendeler et al. ergibt sich als Effektstärke für die Anwendung von  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2 an gesunden männlichen Probanden ein Cohan's d von  $-1,177$ , für  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-MJ9  $1,966$  und für  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM26  $-2,108$ . Die effektive Dosis ist somit mit großer Effektstärke geringer ( $< -0,8$ ) als zwei der drei zu vergleichenden Auswertungen. Die H0-Hypothese kann somit verworfen werden.

Die bei einer Applikation von durchschnittlich 162,8 MBq resultierende effektive Dosis von 6,19 mSv stellt eine für die Diagnostik des Prostatakarzinoms absolut vertretbare Strahlendosis dar (Haendeler et al., 2020). Im direkten Vergleich liegt die Strahlenbelastung einer Computertomographie des Schädels bei circa 2 mSv, des Thorax bei etwa 7 mSv, des Abdomens bei etwa 8 mSv und einer CT des Beckens bei circa 6 mSv (Bushberg, 2012). Bei einer PET/CT-Untersuchung muss zusätzlich noch die Strahlenbelastung durch die Low-Dose-CT in Betracht gezogen werden, welche ergänzend durchgeführt wird. Die effektive Dosis durch eine Low-Dose-Computertomographie des Thorax beträgt circa 1,6 mSv und damit etwa 22 % der Dosis einer gewöhnlichen CT des Thorax (Larke et al., 2011). Auch wenn diese Ratio nicht direkt auf die entsprechenden Untersuchungen von Becken, Abdomen und Schädel übertragbar ist, so erhält man dennoch einen Eindruck der absolut vertretbaren effektiven Dosis durch eine PET mit Low-Dose-CT im Vergleich zu einem regulären diagnostischen CT-Scan.

#### 1.5.2 Abschließende Beurteilung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2

Mit einer mittleren effektiven Dosis von 0,038 mSv MBq<sup>-1</sup> bzw. 6,19 mSv pro Anwendung ist [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 ein für den Patienten sicheres diagnostisches Radiopharmakon. Die mittlere effektive Dosis liegt im Bereich vergleichbarer Radiopharmaka sowie konventioneller Bildgebung. (Haendeler et al., 2020)

In der Diagnostik des biochemischen Rezidivs eines Prostatakarzinoms hat [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität daher eine gute Kosten-Nutzen-Relation in Bezug auf die absorbierte Strahlendosis. Insbesondere eine verhältnismäßig niedrige Organdosis der Nieren und die nicht vorhandene Aufnahme des Tracers in den Speicheldrüsen machen aus [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 ein interessantes diagnostisches Radiopharmakon und sind ebenfalls vielversprechend für einen therapeutischen Einsatz von RM2, welches zu diesen Zwecken mit Lutetium-177 markiert werden kann. Aufgrund der interindividuellen Variation der Organdosen sollte vor einem Therapieversuch allerdings immer eine individuelle Dosimetrie durchgeführt werden, um kritische, die Therapie limitierende Organe zu identifizieren. Zur Reduktion der absorbierten Dosis der Harnblase sollte auf eine ausreichende Hydrierung und regelmäßige Entleerung der Harnblase geachtet werden. (Haendeler et al., 2020)

## 1.6 Zusammenfassung

Mehr als ein Drittel der an einem Prostatakarzinom erkrankten und mittels Prostatektomie therapierten Patienten entwickelt ein Rezidiv in Form eines Anstiegs des Prostataspezifischen Antigens (PSA) (Freedland et al., 2005). In der Diagnostik kommt zunehmend die molekulare Bildgebung mit dem als Zielstruktur etablierten prostataspezifischen Membranantigen (PSMA) zum Einsatz. Dieses wird nicht in allen Erkrankungen ausreichend exprimiert, weshalb hier der Gastrin-Releasing-Peptide-Rezeptor (GRPR) als Ziel genutzt werden kann (Kähkönen et al., 2013; Kasperzyk et al., 2013). Dies erfolgt mit dem GRPR-Antagonisten [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2, einem Bombesin-Derivat (Mansi et al., 2011).

Haendeler et al. untersuchten 2020 die Biodistribution des Pharmakons und führten eine Dosimetrie an fünf Patienten mit biochemischem Rezidiv durch, um die organspezifische Strahlenbelastung zu ermitteln. Dazu erfolgte eine Bildgebung mittels PET/CT mit initialer dynamischer Aufnahme (30 Minuten) im *List-Mode* sowie zwei Ganzkörperaufnahmen ein und zwei Stunden nach der Injektion von [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2. In den CT-Aufnahmen erfolgte die Markierung aller für die Dosimetrie relevanter Organe. Mit der zugehörigen registrierten Aktivität aus der Positronen-Emissions-Tomographie wurde die Aktivität in den Organen zu verschiedenen Zeitpunkten berechnet und daraus Zeit-Aktivitätskurven als an die Datenpunkte angepasste Exponentialfunktionen generiert. Diese Verweildauern des Radiopharmakons wurden anschließend zu einer dosimetrischen Analyse anhand von Phantommodellen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) verwendet. (Haendeler et al., 2020)

Die Ergebnisse von Haendeler et al. (2020) zeigten, dass die Harnblase das Organ mit der höchsten absorbierten Strahlendosis ist (Mittelwert:  $0,470 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ), gefolgt von Pankreas (Mittelwert:  $0,124 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ) und Magenwand (Mittelwert:  $0,063 \text{ mSv MBq}^{-1}$ ). Dabei gab es bemerkenswerte interindividuelle Unterschiede, insbesondere bei Dosen von Magenwand und Pankreas. Drei Patienten zeigten eine Aufnahme von [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2 in den kardialen Anteil des Magens, zwei Patienten zeigten Aufnahme in den distalen Ösophagus. Die mittlere effektive Dosis lag bei  $0,038 \text{ mSv MBq}^{-1}$  (Haendeler et al., 2020). Insgesamt zeichnete sich [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-RM2 in dieser Auswertung als sicheres Radiopharmakon aus, die Organdosen waren mit anderen GRPR-Liganden zu vergleichen und überwiegend geringer als die Organdosen bei einer Diagnostik mit [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA (Haendeler et al., 2020).

### 1.7 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Battey J, Benya RV, Jensen RT, Moody TW. Bombesin receptors (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. GtoPdb CITE. 2019

Beer M, Montani M, Gerhardt J, Wild PJ, Hany TF, Hermanns T, Müntener M, Kristiansen G. Profiling gastrin-releasing peptide receptor in prostate tissues: clinical implications and molecular correlates. *The Prostate*. 2012; 72: 318–325

Bennett P, Oza DU. *Diagnostic imaging: nuclear medicine, second edition*. Philadelphia, Pa.: Elsevier. 2016

Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRDO pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009; 50: 477–484

Bushberg JT. *The essential physics of medical imaging*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2012

Christian P, Waterstram-Rich KM. *Nuclear medicine and PET*. Edinburgh: Elsevier Mosby. 2007

Cornelio DB, Roesler R, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007; 18: 1457–1466

Cutnell JD, Johnson KW. *Physics*. Hoboken, N.J.: Wiley; [Chichester : John Wiley. 2007

Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005; 294: 433–439

Gnesin S, Cicone F, Mitsakis P, van der Gucht A, Baechler S, Miralbell R, Garibotto V, Zilli T, Prior JO. First in-human radiation dosimetry of the gastrin-releasing peptide (GRP) receptor antagonist <sup>68</sup>Ga-NODAGA-MJ9. *EJNMMI research*. 2018; 8: 108

Green MA, Eitel JA, Fletcher JW, Mathias CJ, Tann MA, Gardner T, Koch MO, Territo W,

Polson H, Hutchins GD. Estimation of radiation dosimetry for <sup>68</sup>Ga-HBED-CC (PSMA-11) in patients with suspected recurrence of prostate cancer. *Nuclear medicine and biology*. 2017; 46: 32–35

Haendeler M, Khawar A, Ahmadzadehfar H, Kürpig S, Meisenheimer M, Essler M, Gaertner FC, Bundschuh RA. Biodistribution and Radiation Dosimetric Analysis of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2: A Potent GRPR Antagonist in Prostate Carcinoma Patients. *Radiation*. 2020; 1: 44–44

Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Kloos RT, Reiners C. Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-related cancer*. 2009; 16: 1283–1289

Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Lindén O, Flux G. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010; 37: 1238–1250

ICRP. P060 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. 1990

ICRP. P089 Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. 2002

ICRP. P103 The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. 2007

Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. 2019

Jadvar H. Prostate cancer: PET with <sup>18</sup>F-FDG, <sup>18</sup>F- or <sup>11</sup>C-acetate, and <sup>18</sup>F- or <sup>11</sup>C-choline. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011; 52: 81–89

Kähkönen E, Jambor I, Kempainen J, Lehtiö K, Grönroos TJ, Kuisma A, Luoto P, Sipilä HJ, Tolvanen T, Alanen K, Silén J, Kallajoki M, Roivainen A, Schäfer N, Schibli R, Dragic M, Johayem A, Valencia R, Borkowski S, Minn H. In vivo imaging of prostate cancer using <sup>68</sup>Ga-labeled bombesin analog BAY86-7548. *Clinical cancer research : an official journal*



of the American Association for Cancer Research. 2013; 19: 5434–5443

Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, Clinton SK, Sesso HD, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Loda M, Mucci LA. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2013; 22: 2354–2363

Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. *AJR. American journal of roentgenology.* 2009; 192: 1455–1470

Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Bergner C, Hakenberg OW, Heuschkel M. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist <sup>177</sup>LuLu-RM2: a radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2020; 47: 123–135

Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X, Judy PF, Cody DD. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR. American journal of roentgenology.* 2011; 197: 1165–1169

Majumdar ID, Weber HC. Biology of mammalian bombesin-like peptides and their receptors. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2011; 18: 68–74

Mansi R, Wang X, Forrer F, Waser B, Cescato R, Graham K, Borkowski S, Reubi JC, Maecke HR. Development of a potent DOTA-conjugated bombesin antagonist for targeting GRPr-positive tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2011; 38: 97–107

Mason BR, Eastham JA, Davis BJ, Mynderse LA, Pugh TJ, Lee RJ, Ippolito JE. Current Status of MRI and PET in the NCCN Guidelines for Prostate Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2019; 17: 506–513

Minamimoto R, Hancock S, Schneider B, Chin FT, Jamali M, Loening A, Vasanawala S, Gambhir SS, Iagaru A. Pilot Comparison of <sup>68</sup>Ga-RM2 PET and <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2016; 57: 557–562

- Minamimoto R, Sonni I, Hancock S, Vasanawala S, Loening A, Gambhir SS, Jagaru A. Prospective Evaluation of <sup>68</sup>Ga-RM2 PET/MRI in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer and Negative Findings on Conventional Imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018; 59: 803–808
- Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive <sup>68</sup>Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016; 70: 926–937
- Robert Koch-Institut. *Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: RKI-Bib1* (Robert Koch-Institut). 2016
- Roivainen A, Kähkönen E, Luoto P, Borkowski S, Hofmann B, Jambor I, Lehtiö K, Rantala T, Rottmann A, Sipilä H, Sparks R, Suilamo S, Tolvanen T, Valencia R, Minn H. Plasma pharmacokinetics, whole-body distribution, metabolism, and radiation dosimetry of <sup>68</sup>Ga bombesin antagonist BAY 86-7548 in healthy men. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013; 54: 867–872
- Stoykow C, Erbes T, Maecke HR, Bulla S, Bartholomä M, Mayer S, Drendel V, Bronsert P, Werner M, Gitsch G, Weber WA, Stickeler E, Meyer PT. Gastrin-releasing Peptide Receptor Imaging in Breast Cancer Using the Receptor Antagonist (<sup>68</sup>Ga)-RM2 And PET. *Theranostics*. 2016; 6: 1641–1650
- Touijer KA, Michaud L, Alvarez HAV, Gopalan A, Kossatz S, Gonen M, Beattie B, Sandler I, Lysachenko S, Eastham JA, Scardino PT, Hricak H, Weber WA. Prospective Study of the Radiolabeled GRPR Antagonist BAY86-7548 for Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging of Newly Diagnosed Prostate Cancer. *European urology oncology*. 2019; 2: 166–173
- Xiao D, Wang J, Hampton LL, Weber HC. The human gastrin-releasing peptide receptor gene structure, its tissue expression and promoter. *Gene*. 2001; 264: 95–103
- Zhang J, Li D, Lang L, Zhu Z, Wang L, Wu P, Niu G, Li F, Chen X. <sup>68</sup>Ga-NOTA-Aca-BBN(7-14) PET/CT in Healthy Volunteers and Glioma Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; 57: 9–14

Zhang J, Niu G, Fan X, Lang L, Hou G, Chen L, Wu H, Zhu Z, Li F, Chen X. PET Using a GRPR Antagonist  $^{68}\text{Ga}$ -RM26 in Healthy Volunteers and Prostate Cancer Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018; 59: 922–928

## **2 Veröffentlichung**

Article

# Biodistribution and Radiation Dosimetric Analysis of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2: A Potent GRPR Antagonist in Prostate Carcinoma Patients

Matthias Haendeler, Ambreen Khawar, Hojjat Ahmadzadehfar, Stefan Kürpig, Michael Meisenheimer, Markus Essler, Florian C. Gaertner<sup>†</sup> and Ralph A. Bundschuh<sup>\*,†</sup> 

Department of Nuclear Medicine, University Medical Center Bonn, 53127 Bonn, Germany; matthias.haendeler@live.de (M.H.); ambreen.khawar@ukbonn.de (A.K.); hojjat.Ahmadzadehfar@ukbonn.de (H.A.); stefan.kuerpig@ukbonn.de (S.K.); michael.meisenheimer@ukbonn.de (M.M.); m.essler@ukbonn.de (M.E.); florian.c.gaertner@ukbonn.de (F.C.G.)  
\* Correspondence: ralph.bundschuh@ukbonn.de  
† Both authors contributed in equal to the manuscript.

Received: 20 November 2020; Accepted: 25 December 2020; Published: 30 December 2020



**Abstract:** [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 is a promising innovative positron emission tomography (PET) tracer for patients with primary or metastatic prostate carcinoma. This study aims to analyze the biodistribution and radiation dosimetry of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 in five prostate cancer patients. The percentages of injected activity in the source organs and blood samples were determined. Bone marrow residence time was calculated using an indirect blood-based method. OLINDA/EXM version 2.0 (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) was used to determine residence times, organ absorbed and effective doses. Physiological uptake was seen in kidneys, urinary bladder, pancreas, stomach, spleen and liver. Blood clearance was fast and followed by rapid clearance of activity from kidneys resulting in high activity concentrations in the urinary bladder. The urinary bladder wall was the most irradiated organ with highest mean organ absorbed dose (0.470 mSv/MBq) followed by pancreas (0.124 mSv/MBq), stomach wall (0.063 mSv/MBq), kidneys (0.049 mSv/MBq) and red marrow (0.010 mSv/MBq). The effective dose was found to be 0.038 mSv/MBq. Organ absorbed doses were found to be comparable to other gallium-68 labelled GRPR antagonists and lower than [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA with the exception of the urinary bladder, pancreas and stomach wall. Remarkable interindividual differences were observed for the organ absorbed doses. Therefore, [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 is a safe diagnostic agent with a significantly lower kidney dose but higher pancreas and urinary bladder doses as compared to [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA.

**Keywords:** prostate cancer; positron emission tomography; gastrin releasing peptide receptor; organ dosimetry; biodistribution

## 1. Introduction

Prostate carcinoma (PCa) is the second most common cancer in men worldwide and the most common cancer in European males. It has an incidence rate of 31.1 per 100,000 and is the second common cause of cancer death in males [1]. The course of PCa varies from slowly growing, indolent intra-prostatic tumors to rapidly progressive metastasizing and therapy resistant disease [2]. The five-year survival after radical prostatectomy is usually 100% for localized disease and 28% with metastatic disease [3]. Biochemical recurrence (BCR) is seen in 35% of the patients post radical prostatectomy within 10 years [4]. Morphological imaging modalities have limited sensitivity and specificity to detect local recurrence and metastatic disease [5]. In spite of this limitation, there is

compelling evidence that multi parametric MRI improves the value and tolerability of prostate biopsy for primary diagnosis.

Molecular PET imaging seems to be superior to MRI and CT for restaging in PSA recurrence after prostatectomy [6,7]. Therefore, a number of PET tracers for prostate cancer restaging were developed. [<sup>18</sup>F]F-fluoromethylcholine, [<sup>11</sup>C]choline and [<sup>11</sup>C]acetate were successfully used for primary diagnosis and detection of recurrent and metastatic prostate cancer [8].

The expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in PCa that increases with hormonal therapy resistance provides a promising target for prostate cancer specific imaging. Peptides against the outer domain of PSMA labeled with technetium-99m, iodine-124, iodine-131, fluorine-18 and gallium-68 were developed for imaging that includes [<sup>123/124</sup>I]I-MIP-1072/-1095, [<sup>99m</sup>Tc]Tc-MIP-1404/-1405, [<sup>18</sup>F]F-DCFBC, [<sup>18</sup>F]F-DCFPyl, [<sup>18</sup>F]F-PSMA-1007, [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA I&T and [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-617 [8,9]. Especially the PSMA ligands labeled with gallium-68 and fluorine-18 have gained widespread utilization for diagnosis of recurrent disease. The sensitivity of [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA for BCR is reported to be 57.9% and 72.7% at PSA levels of 0.2–0.5 and 0.5–1 ng/mL respectively [9]. These high sensitivities were reported by multiple studies.

Nevertheless, as tumors often present a high degree of heterogeneity, it was observed that PSMA positive tumors may contain PSMA-negative tissue regions, with reported 5–10% of primary PCa or PCa lesions to be negative on PSMA PET scans [9]. This may be due to the correlation of PSMA expression with increasing Gleason Scores and therefore with aggressive tumor growth [10]. As a consequence, less aggressive tumors may not be detected by PSMA-PET. It is also seen that PSMA targeted imaging is also found negative in poorly differentiated PCa with neuroendocrine differentiation [2].

Overexpression of gastrin releasing peptide receptor (GRPR) also known as bombesin receptor subtype 2 is found in various tumors including 63–100% of PCa [11]. An autoradiographic study of human prostate cancers found receptor-specific binding of radiolabeled bombesin in prostatic intraepithelial neoplasia with minimal binding in normal prostate and benign prostate hyperplasia. In contrast to PSMA, GRPR expression is inversely correlated with Gleason Scores. Therefore, bombesin-tracers may be useful for imaging of low-grade tumors. Such evidence encouraged development of various GRPR agonists and antagonists as potential targeting agents for PCa as radiolabeled agents for imaging. [12].

Several GRPR agonists and antagonists have been labeled with technetium-99m, indium-111, fluorine-18, gallium-68 and copper-64 for imaging and lutetium-177 for therapy of PCa [2,11,12]. Similar to somatostatin antagonists, GRPR antagonists were found to have better binding with GRPR receptors [2,11]. In the presence of tumor heterogeneity in PCa and aiming to increase the sensitivity of molecular imaging dual modality imaging and bispecific PSMA/GRPR targeting radioligands have also been explored [13,14].

Lately, DOTA conjugated high-affinity GRP-receptor antagonist [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 (BAY 86-7548, [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-4-amino-1-carboxymethyl-piperidine-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH<sub>2</sub>), has shown significant potential for imaging of primary prostate cancer and lymph node metastases with high specificity and favorable pharmacokinetics [5,11,15–19]. Furthermore, recently published studies have shown that lutetium-177 labelled RM2 provides promising results for targeted tumor therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [20].

A dosimetric analysis of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 has so far been performed in healthy men [21]. Furthermore, dosimetric data from therapy with [<sup>177</sup>Lu]Lu-RM2 in patients with aggressive metastatic prostate cancer suggest a similar distributed radiation exposure for [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 [20]. Due to the small study size in dosimetric studies, the aim of this study was to reproduce the existing data for verification in a group of patients suffering from the underlying disease for which the diagnostic value of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 is documented best. It was of interest whether any existing tumors could alter the biodistribution and thereby the radiation exposure. Furthermore, the dosimetry should be performed with more up-to-date software in order to meet the guidelines of the ICRP.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patient Selection

Five male patients (Table 1) with mean age of 71.4 years (range 66–76 years) and biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy were included in this retrospective analysis. In four patients with PSA elevation (PSA range 1.8–27.5 ng/mL) a [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-PET/CT showed no signs of local recurrence or metastases, therefore the [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2-PET/CT was performed. The fifth patient was referred with an advanced metastasized (bone and liver) disease (PSA 2045 ng/mL) to the [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2-PET/CT to see if a treatment with [<sup>177</sup>Lu]Lu-RM2 may be suitable. All patients were enrolled under compassionate use and gave written and informed consent for the imaging procedure including consent for scientific data analysis and publication. Due to the retrospective character of the data analysis an ethical statement was waived by the institutional review board.

**Table 1.** Patient characteristics.

Characcteristics	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5	Mean	SD
Age	74	66	72	76	69	71.4	3.97
Weight	72	89	72	96	80	81.8	10.59
Height	178	176	176	194	182	181.2	7.56
Injected activity	165	161	164	160	164	162.8	2.17
PSA-Level (ng/mL)	2045 *	1.8	27.5	10.1	2.25	10.41	12.01
Gleason score	4 + 5 = 9	4 + 5 = 9	3 + 4 = 7	3 + 4 = 7	3 + 3 = 6	-	-
Initial stage	IV B	II C	II C	III A	II C	-	-
Initial grade	3	2	2	3	2	-	-
Previous treatments	Hx, Bis, Ra, Lu, En, Arb, RTx	RPE, Rtx, Hx	RPE, RTx	RPE, Hx, RTx	RPE, RTx	-	-

\* Not included in mean value. Abbreviations: RPE: radical prostatectomy, Hx: anti-hormonal treatment, Bis: bisphosphonates, Ra: Radium-223-dichlorid, Lu: Lu-177-PSMA, En: enzalutamide, Arb: abiraterone, RTx: radiation treatment.

### 2.2. Preparation of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2

A total of 60 µg DOTA-RM2 was dissolved in 300 µL EtOH and mixed with 3.36 mL ammonium acetate buffer was radiolabeled with 450 µL eluent containing 1.2–1.6 GBq gallium-68. Gallium-68 was obtained from a 1.85 GBq <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator (iThemba Labs, Cape Town, South Africa). GMP quality RM2, standard fluid and reagents kit for radiolabeling of peptides with gallium-68 were obtained from ABX (Advanced Biochemical Compounds, Radeberg, Germany). The included strong cation exchanger (SCX) was replaced with 200 mg Strata SCX (Phenomenex, Torrance, CA, USA). Ethanol Ph. Eur. was obtained from Merck (Darmstadt, Germany). All chemicals were pure or analytical grade and were used as received. Synthesis was performed on the automated cassette module GAIA (Elysia-Raytest, Straubenhardt, Germany). The detectors of the synthesis module were calibrated using a dose calibrator (ISOMED 2010, MED Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Dresden, Germany) as reference. Optimization of the reagent mixture for different SCX and optimal pH-values was done. A 50 µL aliquot of radiolabeled RM2 was used for quality control analysis. The radioactivity of the final product was measured with a dose calibrator (ISOMED 2010, MED Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Dresden, Germany). The radiochemical purity was analyzed with a single trace radioTLC (Thin-layer chromatography) scanner (PET-miniGita, Elysia-Raytest, Straubenhardt, Germany) and evaluation software (Gina Star TLC, Elysia-Raytest, Straubenhardt, Germany). In addition, radioHPLC (High-performance liquid chromatography) was used to determine radiochemical purity and to identify product species. Radiochemical purity was found to be >98% and radiochemical yield was 77.3% ± 7.9%.

### 2.3. Imaging Protocol

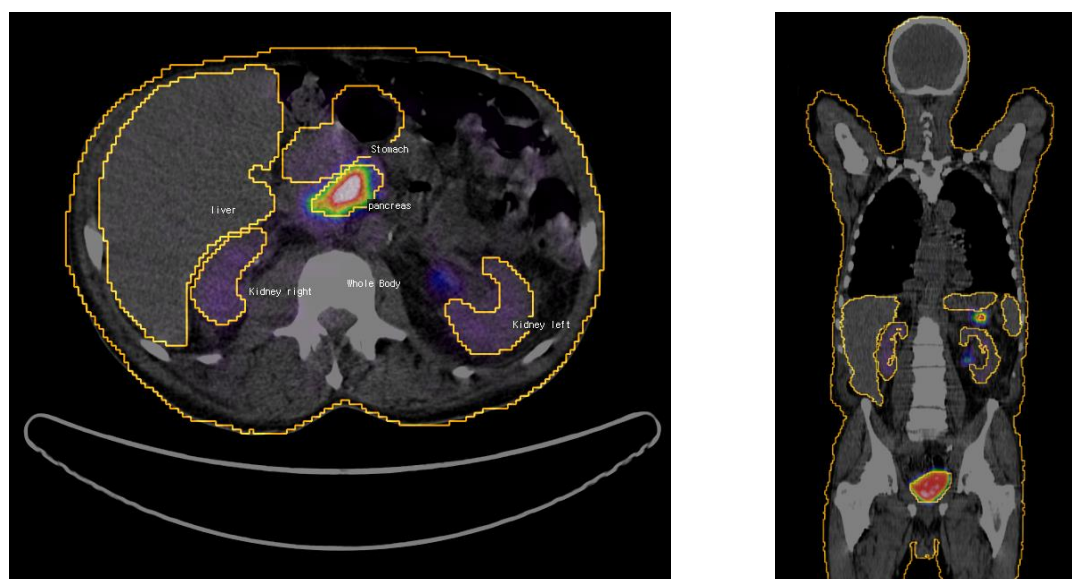
After injecting [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 i.v. (162.8 ± 2.1 MBq) biodistribution was assessed with dynamic acquisition for 30 min (list mode acquisition centered in the abdominal region to have the pancreas

and the kidneys in FOV) and static (head to mid-thigh) at 1 and 2 h p.i. using Siemens Biograph 2 PET/CT system. The quantitative accuracy of the PET scanner is tested in intervals of 6 month using a Jaszczak phantom. The last test before the acquisition of the presented data showed an accuracy of 91%. For dosimetric analysis, dynamic imaging was reconstructed as six images of 300 s each. Dynamic as well as static images were reconstructed using the attenuation-weighted ordered subset expectation maximization (OSEM) algorithm implemented by the manufacturer including scatter and attenuation correction based on the low-dose CT acquired before the PET examination. The AW-OSEM was performed using 4 iterations and 16 subsets. A 5 mm Gaussian post reconstruction smoothing filter was applied afterwards.

#### 2.4. Dosimetric Analysis

Eight venous blood samples were obtained at minute 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60 and 120 from the arm opposite to the injection. 1 mL samples were analyzed in a gamma-counter (Wallac 1480 WIZARD 3", Waltham, MA, USA) along with a known standard to determine activity (in MBq/mL).

Interview fusion software (MEDISO Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary) was used to draw volumes of interest around source organs (pancreas, liver, stomach, spleen, kidneys, urinary bladder and the whole body) in the axial slices of the CT-images as shown in Figure 1. The total CT volume and the quantitative emission information (in kBq/mL) from co-registered PET images were used to determine total activity (in MBq) in source organs by multiplying the average activity concentration with the organ volume. The percentage of injected activity in source organs was determined for all time points by dividing the activity in the source organs by the total injected activity. Time–activity curves (TAC) were created and integrated using exponential curve fitting function in OLINDA/EXM version 2.0 software (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) to determine residence times (MBq-h/MBq). Bi- or tri-exponential functions were fitted for all source organs as needed depending on the TAC indicating a monotonic decrease (blood, kidneys, liver, spleen, whole body) or a plateau phase followed by a monotonic decrease (pancreas, stomach). For the whole body TAC the total injected activity at the time of injection and the total activity from the whole body scans were used for curve fitting. Remainder of body residence time was determined by subtracting the residence times of all organs from the whole body residence time.



**Figure 1.** Volume of interest drawn around source organs on axial (left) and coronal (right) slice.



Since there is no report of RM2-uptake in blood components or bone marrow cells, the red-marrow TAC was calculated from the plasma TAC by multiplication with the red marrow-to-blood activity concentration ratio as described in the 2010 EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry [22]. The urinary bladder residence time was determined using the voiding bladder model of OLINDA/EXM version 2.0 with the kidneys as the only excretory pathway and a bladder voiding interval of 2 h. Dosimetric analysis was performed with OLINDA/EXM version 2.0 using the ICRP-89 adult male phantom. Furthermore, a dosimetric analysis was performed with the female ICRP-P89 phantom to determine a sex-averaged effective dose valid for a reference person as described in the ICRP-P103 [23,24].

### 3. Results

The administration of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 was well tolerated by all patients without occurrence of side effects. Physiological uptake was seen in pancreas, stomach, spleen, liver, kidneys and urinary bladder. Rapid renal clearance of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 resulted in fast blood/background clearance and a high activity in the urinary bladder. In the first 30 min after injection, the pancreas and stomach showed an accumulation of activity followed by a washout phase. Other source organs showed monotonically decreasing activity (Figure 2).

As visible in Figure 3, three patients showed remarkable uptake in the cardiac part of the stomach, which was absent in other patients. Two patients showed notable uptake in the distal esophagus. Another patient had rather low pancreatic uptake due to atrophy of the pancreatic tail. No uptake was seen in the salivary glands.

No pathological uptake was seen. In four patients the imaging showed no reason for the rising PSA-levels in the form of local recurrence or distant metastases. In the patient with known osseous and liver metastases only a small metastasis next to the lower thoracic spine showed uptake (SUVmax 4.3) while the other tumors showed no uptake.

The tracer concentration was highest in the urinary bladder, pancreas and kidneys (maximal organ activity  $\pm$  SD in kBq/mL:  $103.31 \pm 71.43$ ;  $38.23 \pm 18.19$ ;  $19.28 \pm 4.01$ ). The mean residence time of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 was highest in the urinary bladder (0.400 MBq-h/MBq), followed by the stomach, spleen, red marrow, pancreas, liver, kidneys and remainder of the body (Table 2). The urinary bladder wall was the most irradiated organ with a mean organ absorbed dose of 0.470 mSv/MBq, followed by the pancreas (0.124 mSv/MBq), stomach wall (0.063 mSv/MBq), kidneys (0.049 mSv/MBq) and red marrow (0.010 mSv/MBq) (Table 3 and Figure 4). The mean effective dose was found to be 0.038 mSv/MBq, thus giving a total effective dose of 6.08 mSv from injected dose of 160 MBq. The mean effective dose is the sex-averaged effective dose as described in the ICRP-P103 [24]. A comparison with published data of other prostate-specific tracers can be found in Table 4.

**Table 2.** Residence times (MBq-h/MBq) of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2.

Organ	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5	Mean	SD
Stomach	0.239	0.012	0.005	0.006	0.007	0.054	0.104
Kidneys	0.026	0.038	0.025	0.035	0.033	0.032	0.006
Liver	0.066	0.053	0.049	0.033	0.047	0.049	0.012
Pancreas	0.062	0.040	0.011	0.034	0.040	0.037	0.018
Red marrow	0.013	0.012	0.014	0.023	0.015	0.015	0.004
Spleen	0.009	0.004	0.003	0.006	0.004	0.005	0.002
Urinary bladder *	0.400	0.400	0.400	0.400	0.400	0.400	-
Remainder of body	0.96	0.88	0.78	0.61	1.05	0.81	0.15

\* Urinary bladder residence time was calculated with OLINDAs bladder voiding model.

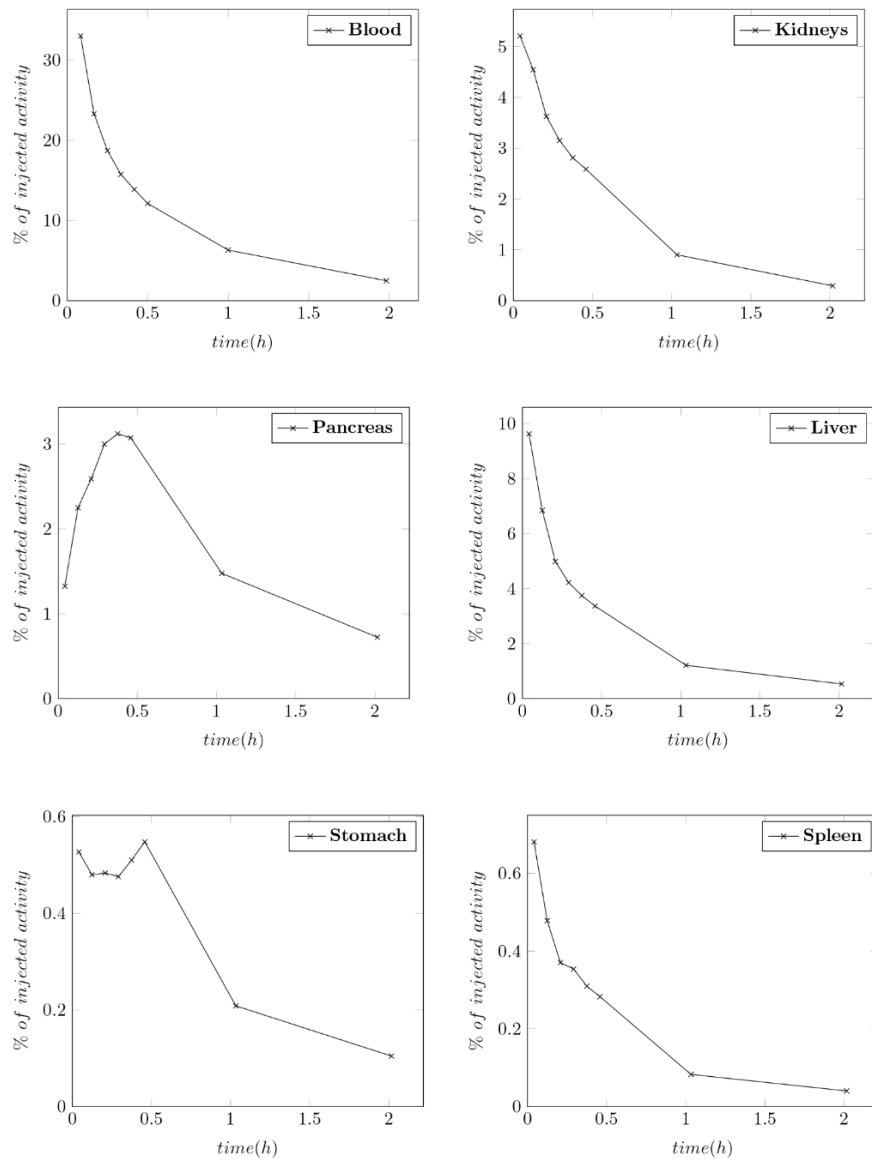


Figure 2. Time-activity curves (TAC) in source organs exemplary for one patient.

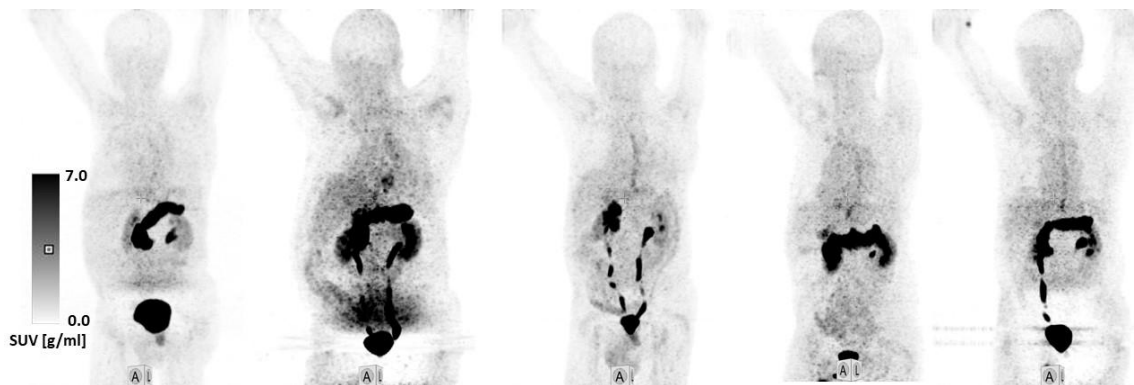
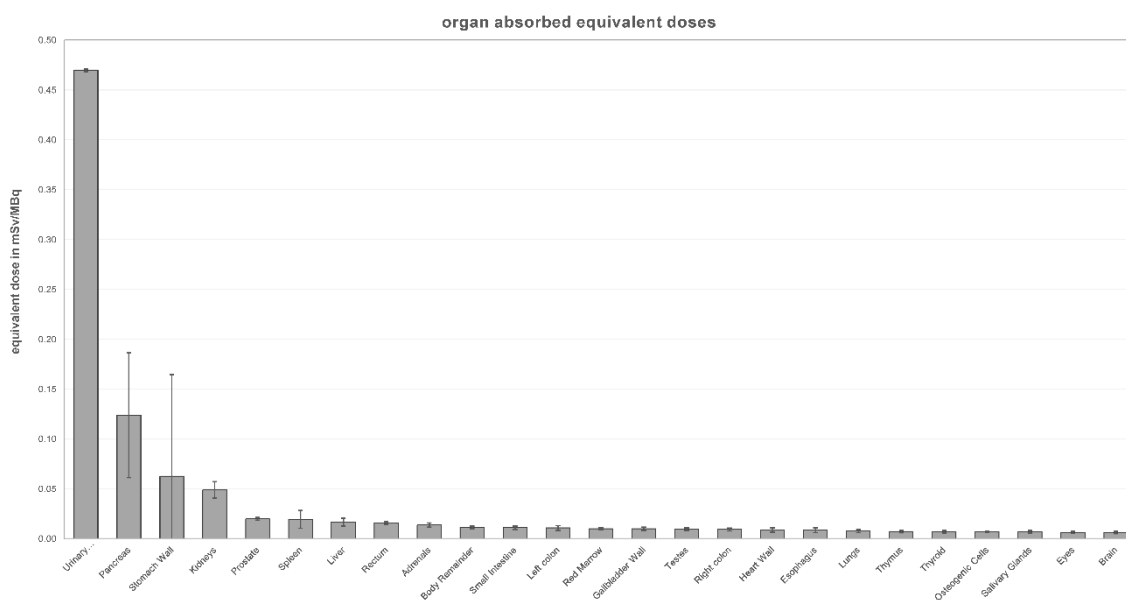


Figure 3. Maximum intensity projection (MIP) of the first full body scan at one hour post injection for all patients.

**Table 3.** Organ absorbed doses (mSv/MBq) and effective dose (mSv/MBq) for [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2.

Organ	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5	Mean	SD
Adrenals	0.016	0.014	0.011	0.012	0.015	0.014	0.002
Brain	0.006	0.006	0.005	0.005	0.008	0.006	0.001
Esophagus	0.012	0.008	0.006	0.007	0.010	0.008	0.002
Eyes	0.006	0.006	0.005	0.005	0.008	0.006	0.001
Gallbladder wall	0.011	0.010	0.008	0.008	0.012	0.010	0.002
Left colon	0.014	0.011	0.008	0.009	0.012	0.011	0.002
Small intestine	0.012	0.011	0.009	0.010	0.013	0.011	0.002
Stomach wall	0.245	0.022	0.012	0.015	0.019	0.063	0.102
Right colon	0.009	0.009	0.008	0.008	0.011	0.009	0.001
Rectum	0.016	0.016	0.015	0.015	0.018	0.016	0.001
Heart wall	0.012	0.008	0.007	0.007	0.010	0.009	0.002
Kidneys	0.042	0.058	0.039	0.053	0.052	0.049	0.008
Liver	0.023	0.017	0.016	0.012	0.016	0.017	0.004
Lungs	0.009	0.007	0.006	0.006	0.009	0.008	0.002
Pancreas	0.212	0.131	0.037	0.109	0.130	0.124	0.063
Prostate	0.020	0.020	0.019	0.019	0.022	0.020	0.001
Salivary glands	0.006	0.007	0.006	0.006	0.009	0.007	0.001
Red marrow	0.010	0.009	0.009	0.010	0.011	0.010	0.001
Osteogenic cells	0.007	0.006	0.006	0.007	0.008	0.007	0.001
Spleen	0.034	0.017	0.010	0.021	0.015	0.019	0.009
Testes	0.009	0.010	0.009	0.009	0.012	0.009	0.001
Thymus	0.008	0.007	0.006	0.006	0.009	0.007	0.001
Thyroid	0.007	0.007	0.006	0.006	0.009	0.007	0.001
Urinary bladder wall	0.469	0.470	0.469	0.469	0.472	0.470	0.001
Body remainder	0.013	0.011	0.010	0.010	0.013	0.011	0.001
Effective dose *	0.063	0.033	0.030	0.031	0.034	0.038	0.014

\* The effective dose is calculated as a sex-averaged value valid for a reference person.



**Figure 4.** Mean organ absorbed equivalent doses (in mSv/MBq) with standard deviation. Urinary bladder was calculated with the OLINDA voiding bladder model and therefore has no relevant standard deviation.

**Table 4.** Comparison of organ absorbed doses (mSv/MBq) and effective doses (mSv/MBq) with published data.

Organs	<sup>68</sup> Ga]Ga-RM2 (Recent Study)		<sup>68</sup> Ga]Ga-Bombesin [21]		<sup>68</sup> Ga]Ga-MJ9 [25]		<sup>68</sup> Ga]Ga-RM26 [26]		<sup>68</sup> Ga]Ga-PSMA [27]
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean
Adrenals	0.014	0.002	0.011	0.001	0.015	0.002	0.007	0.003	0.017
Brain	0.006	0.001	0.006	0.001	0.002	0.000	0.001	0.000	0.010
Esophagus	0.008	0.002	—	—	0.011	0.001	—	—	—
Eyes	0.006	0.001	—	—	0.008	0.000	—	—	—
Gallbladder wall	0.010	0.002	0.011	0.001	0.027	0.006	0.008	0.003	0.016
Left colon	0.011	0.002	—	—	0.034	0.009	—	—	—
Small intestine	0.011	0.002	0.010	0.000	0.039	0.010	0.010	0.003	0.014
Stomach wall	0.063	0.102	0.038	0.009	0.019	0.002	0.008	0.003	0.014
Right colon	0.009	0.001	—	—	0.032	0.010	—	—	—
Rectum	0.016	0.001	—	—	0.033	0.010	—	—	—
Heart wall	0.009	0.002	0.028	0.003	0.021	0.002	0.006	0.003	0.012
Kidneys	0.049	0.008	0.081	0.011	0.035	0.003	0.036	0.002	0.413
Liver	0.017	0.004	0.023	0.004	0.014	0.001	0.016	0.002	0.040
Lungs	0.008	0.002	0.007	0.000	0.013	0.002	0.006	0.001	0.012
Pancreas	0.124	0.063	0.510	0.160	0.260	0.061	0.225	0.038	0.020
Prostate	0.020	0.001	—	—	0.013	0.001	—	—	—
Salivary glands	0.007	0.001	0.022	0.002	0.009	0.000	—	—	—
Red marrow	0.010	0.001	0.013	0.009	0.009	0.000	0.009	0.002	0.010
Osteogenic cells	0.007	0.001	0.013	0.005	0.007	0.000	0.010	0.004	0.014
Spleen	0.019	0.009	0.023	0.004	0.014	0.002	0.019	0.001	0.058
Testes	0.009	0.001	0.010	0.000	0.010	0.001	0.011	0.001	0.011
Thymus	0.007	0.001	0.007	0.001	0.010	0.000	0.005	0.003	0.011
Thyroid	0.007	0.001	0.027	0.011	0.009	0.001	0.005	0.002	0.011
Urinary bladder Wall	0.470	0.001	0.610	0.057	0.112	0.020	1.090	0.225	0.067
Body remainder	0.011	0.001	0.010	0.000	0.012	0.001	0.010	0.003	—
Effective dose *	0.038	0.014	0.051	0.007	0.019	0.001	0.066	0.012	0.026

\* The effective dose is calculated as a sex-averaged value valid for a reference person in this study.

#### 4. Discussion

The wide use of radiolabeled peptides for imaging and treatment of neuroendocrine and prostate carcinoma has motivated the development of new peptides against other possible receptors [11]. [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 is one such GRPR antagonist that has shown 88% sensitivity for primary PCa and 70% for lymph node metastasis [15]. It is also considered to be superior to PSMA in detection of low grade primary PCa or slow growing local recurrence in BCR [16]. To increase better detection of PCa, efforts are being done to create bispecific targeting agents or dual modality imaging with labeled GRPR antagonists [13,14]. This study presents the biodistribution and normal organ radiation absorbed dose analysis with [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 in five prostatic carcinoma patients with intent of its compassionate use. Four of the five patients were post-prostatectomy and without obvious disease recurrence, one patient (patient 1, Table 1) had advanced widespread disease.

Biodistribution of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 revealed kidneys as sole route of excretion along with pancreas and urinary bladder as organs with highest uptake, consistent with the findings of its distribution in healthy males and other studies [16,21,26]. Low molecular weight characteristic of the peptide is responsible for its rapid washout from kidneys. This resulted in rapid blood clearance (Figure 2), low background and finally accumulation in the urinary bladder. Peak uptake in pancreas and stomach was seen less than half an hour after injection followed by rapid decline until 1 h after injection. This finding is probably due to non-specific binding of the tracer in these organs as in healthy pancreas and stomach GRPR-expression is low. Rapid excretion results in reduced background radiation facilitating interpretation of abdominal lesions. Incidental uptake in the cardiac end of stomach in three patients and lower esophagus in two patients was found potentially due to presence of GRPR receptors in inflamed tissue. Further, low uptake in the pancreas, secondary to fatty infiltration in one of the patients, shows individual variation in distribution.

In the current study, the mean residence time (MBq-h/MBq) was highest in the urinary bladder followed by other source organs consistent with previous studies [21,25]. However residence time of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 in urinary bladder (0.400 h) was lower than in healthy volunteers (0.53 h) in a study published recently [21]. Residence times in pancreas (0.0375 h) and kidneys (0.0316 h) were lower as described as well (0.11 h for pancreas and 0.050 h for kidneys). It was also found that mean residence time in stomach in our study was prolonged as compared to other studies. Uptake in cardiac end of stomach in three patients could be a reason for this inconsistent result.

The absorbed dose analysis in the normal organs revealed the urinary bladder as the most irradiated organ. The organ absorbed dose of the urinary bladder in this study was found to be lower, i.e., 0.470 mSv/MBq as compared to 0.61 mSv/MBq in healthy males [21] and [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM26 (1.09 mSv/MBq) [26], but higher than for other [<sup>68</sup>Ga]Ga-labelled GRPR-antagonists (0.112 mSv/MBq; 0.307 mSv/MBq) [25,28] and [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA (0.0671 mSv/MBq) [27]. The difference to the absorbed dose in healthy males might be due to a shorter bladder voiding interval in this study (2 h vs. 3.5 h). Proper hydration and frequent voiding are required to reduce the urinary bladder absorbed dose in these patients. Application of diuretic medication should be considered.

The organ absorbed dose to the pancreas was found to be 0.124 mSv/MBq, lower than for [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 in healthy males (0.51 mSv/MBq) [21] as well as other GRPR antagonists (0.225–0.26 mSv/MBq) [25,26,28] but significantly higher than [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA 0.0199 mSv/MBq [27]. The reason could be the higher uptake in healthy males of comparatively young age (mean age 52 years) as compared to old emaciated patients (mean age 77 years) in the current study, as well as fatty infiltration of the pancreas in one of our patients.

The kidney absorbed dose (0.049 mSv/MBq) was lower than recorded earlier (0.081 mSv/MBq) [21] but comparable with other antagonists [25,26,28] as well as significantly lower than for [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA (0.413 mSv/MBq) [27]. Red marrow dose (0.010 mSv/MBq) was comparable to previous studies for GRPR antagonists and [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA (0.00915–0.013 mSv/MBq) [21,25–28].

The radiation absorbed dose for the stomach wall varied among the patients. One patient had a much higher stomach wall dose compared to the other patients (0.245 mSv/MBq vs. 0.017 mSv/MBq).

mean dose of the other patients), probably due to above average proximity of pancreas and stomach and uptake in the cardiac end of stomach. Interindividual variations in organ doses were observed especially for the pancreas (0.0369–0.212 mSv/MBq) and stomach wall (0.0118–0.245 mSv/MBq). Therefore, it is advisable to perform an individual dosimetry before attempting [<sup>177</sup>Lu]Lu-RM2 treatment. Recently published data showed that for this treatment the pancreas was the critical organ, followed by the kidney and liver, although this study makes no statements about the absorbed dose to the urinary bladder [20]. The high urinary bladder dose may hamper application of bombesin tracers or therapeutics but may be reduced by proper hydration and frequent voiding.

As GRPR labeled agents are being sought for imaging as well as therapy, absence of salivary gland uptake, no risk of xerostomia, low kidney and bone marrow absorbed doses can be considered advantageous for its labeling with lutetium-177 for therapy as compared to [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA.

With a value of  $0.0380 \pm 0.0138$  mSv/MBq the effective dose of [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 was found to be lower than in healthy males (0.051 mSv/MBq) [21] and [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM26 [0.066 mSv/ MBq] [26], but slightly higher than other [<sup>68</sup>Ga]Ga-labelled GRPR-antagonists [25,28] as well as [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA (0.0258 mSv/MBq) [27].

Compared to healthy males, deviations in residence times can be partly attributed to interindividual differences in GRPR-expression considering both studies included only five participants. Furthermore, differences in organ absorbed doses and the effective dose can be explained by differences in evaluation methodology and software. The study in healthy males used the OLINDA version 1 software utilizing the equation based first generation MIRD phantoms and the tissue weighting factors of the ICRP 60 publication, Olinda version 2 used in this study utilizes the second generation voxel-based phantoms published in the ICRP 89 and the tissue weighting factors from the ICRP 103 publication resulting in more up-to-date data.

## 5. Conclusions

We found that [<sup>68</sup>Ga]Ga-RM2 has a relatively high urinary bladder dose but comparable effective dose to [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA and is therefore a safe diagnostic agent for prostatic carcinoma patients. Moreover, low kidney and bone marrow absorbed doses with proper hydration and frequent voiding of the lower urinary bladder absorbed dose may facilitate its application, especially for treatment, e.g., labeled with lutetium-177, although due to interindividual variations in organ absorbed doses an individual dosimetry is recommended before attempting such a treatment.

**Author Contributions:** M.H. and A.K. performed the measurements and data analysis. H.A. did patient preparation and protocol set-up, S.K. and M.M. provided the RM2 tracer; M.E., F.C.G. and R.A.B. planned the study and set up the protocol. All authors revised the manuscript, which was written in first-line by M.H. and A.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflicts of Interest:** The RM2 precursor was provided for free by Life Molecular Imaging GmbH Berlin, Germany based on a non-commercial research agreement with the University Medical Center Bonn. R.B. is a consultant for Bayer Healthcare (Leverkusen, Germany) and Eisai GmbH (Frankfurt, Germany). R.B. has a non-commercial research agreement and is on the speakers list with Mediso Medical Imaging (Budapest, Hungary). M.E. is a consultant for Bayer Healthcare (Leverkusen, Germany), Eisai GmbH (Frankfurt, Germany), IPSEN, and Novartis.

## References

1. Stewart, B.W.; Wild, C. *World Cancer Report 2014*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France; WHO Press World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.
2. Fox, J.; Schöder, H.; Larson, S.M. Molecular imaging of prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* **2012**, *22*, 320–327. [CrossRef]
3. Pascale, M.; Azinwi, C.N.; Marongiu, B.; Pesce, G.; Stoffel, F.; Roggero, E. The outcome of prostate cancer patients treated with curative intent strongly depends on survival after metastatic progression. *BMC Cancer* **2017**, *17*, 651. [CrossRef] [PubMed]

4. Freedland, S.J.; Humphreys, E.B.; Mangold, L.A.; Eisenberger, M.; Dorey, F.J.; Walsh, P.C.; Partin, A.W. Risk of Prostate Cancer–Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA* **2005**, *294*, 433–439. [CrossRef]
5. Minamimoto, R.; Sonni, I.; Hancock, S.; Vasanaawala, S.S.; Loening, A.M.; Gambhir, S.S.; Jagaru, A. Prospective Evaluation of <sup>68</sup>Ga-RM2 PET/MRI in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer and Negative Findings on Conventional Imaging. *J. Nucl. Med.* **2017**, *59*, 803–808. [CrossRef] [PubMed]
6. Mason, B.R.; Eastham, J.A.; Davis, B.J.; Lance, A.M.; Thomas, J.P.; Richard, J.L.; Joseph, E.I. Current Status of MRI and PET in the NCCN Guidelines for Prostate Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **2019**, *17*, 506–513. [CrossRef] [PubMed]
7. Kelloff, G.J.; Choyke, P.; Coffey, D.S. Challenges in Clinical Prostate Cancer: Role of Imaging. *Am. J. Roentgenol.* **2009**, *192*, 1455–1470. [CrossRef] [PubMed]
8. Lütje, S.; Heskamp, S.; Cornelissen, A.S.; Poeppel, T.D.; Van den Broek, S.A.M.W.; Rosenbaum-Krumme, S.; Bockisch, A.; Gotthardt, M.; Rijpkema, M.; Boerman, O.C. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics* **2015**, *5*, 1388–1401. [CrossRef]
9. Eiber, M.; Fendler, W.P.; Rowe, S.P.; Calais, J.; Hofman, M.S.; Maurer, T.; Schwarzenboeck, S.M.; Kratochwil, C.; Herrmann, K.; Giesel, F.L. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 67S–76S. [CrossRef]
10. Kasperzyk, J.L.; Finn, S.P.; Flavin, R.; Fiorentino, M.; Lis, R.; Hendrickson, W.K.; Clinton, S.K.; Sesso, H.D.; Giovannucci, E.L.; Stampfer, M.J.; et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Protein Expression in Tumor Tissue and Risk of Lethal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2013**, *22*, 2354–2363. [CrossRef]
11. Mansi, R.; Wang, X.; Forrer, F.; Waser, B.; Cescato, R.; Graham, K.; Borkowski, S.; Reubi, J.C.; Maecke, H.R. Development of a potent DOTA-conjugated bombesin antagonist for targeting GRPr-positive tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *38*, 97–107. [CrossRef]
12. Cornelio, D.; Roesler, R.; Schwartzmann, G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Ann. Oncol.* **2007**, *18*, 1457–1466. [CrossRef] [PubMed]
13. Liolios, C.; Schäfer, M.; Haberkorn, U.; Eder, M.; Kopka, K. Novel Bispecific PSMA/GRPr Targeting Radioligands with Optimized Pharmacokinetics for Improved PET Imaging of Prostate Cancer. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27*, 737–751. [CrossRef] [PubMed]
14. Zhang, H.; Desai, P.; Koike, Y.; Houghton, J.; Carlin, S.D.; Tandon, N.; Touijer, K.; Weber, W.A. Dual-Modality Imaging of Prostate Cancer with a Fluorescent and Radiogallium-Labeled Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist. *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 29–35. [CrossRef] [PubMed]
15. Kähkönen, E.; Jambor, I.; Kempainen, J.; Lehtiö, K.; Grönroos, T.J.; Kuisma, A.; Luoto, P.; Sipilä, H.J.; Tolvanen, T.; Alanen, K.; et al. In Vivo Imaging of Prostate Cancer Using [<sup>68</sup>Ga]-Labeled Bombesin Analog BAY86-7548. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 5434–5443. [CrossRef]
16. Minamimoto, R.; Hancock, S.; Schneider, B. Pilot Comparison of <sup>68</sup>Ga-RM2 PET and <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57*, 557–562. [CrossRef]
17. Wangerin, K.A.; Baratto, L.; Khalighi, M.M.; Hope, T.A.; Gulaka, P.K.; Deller, T.W.; Jagaru, A. Clinical Evaluation of <sup>68</sup>Ga-PSMA-II and <sup>68</sup>Ga-RM2 PET Images Reconstructed With an Improved Scatter Correction Algorithm. *Am. J. Roentgenol.* **2018**, *211*, 655–660. [CrossRef]
18. Touijer, K.A.; Michaud, L.; Alvarez, H.A.V.; Gopalan, A.; Kossatz, S.; Gonen, M.; Beattie, B.; Sandler, I.; Lyaschenko, S.; Eastham, J.A.; et al. Prospective Study of the Radiolabeled GRPR Antagonist BAY86-7548 for Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging of Newly Diagnosed Prostate Cancer. *Eur. Urol. Oncol.* **2019**, *2*, 166–173. [CrossRef]
19. Wieser, G.; Popp, I.; Christian, R.H. Diagnosis of recurrent prostate cancer with PET/CT imaging using the gastrin-releasing peptide receptor antagonist <sup>68</sup>Ga-RM2: Preliminary results in patients with negative or inconclusive <sup>18</sup>F-Fluoroethylcholine-PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44*, 1463–1472. [CrossRef]
20. Kurth, J.; Krause, B.J.; Schwarzenböck, S.M.; Carina, B.; Oliver, W.H.; Martin, H. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist <sup>177</sup>LuLu-RM2: A radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47*, 123–135. [CrossRef]
21. Roivainen, A.; Luoto, P.; Borkowski, S.; Jambor, I.; Rantala, T.; Sipilä, H.; Sparks, R.; Suilamo, S.; Tolvanen, T.; Valencia, R.; et al. Plasma Pharmacokinetics, Whole-Body Distribution, Metabolism, and Radiation Dosimetry of <sup>68</sup>Ga Bombesin Antagonist BAY 86-7548 in Healthy Men. *J. Nucl. Med.* **2013**, *54*, 867–872. [CrossRef]

22. Hindorf, C.; Glatting, G.; Chiesa, C.; Lindén, O.; Flux, G. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37*, 1238–1250. [CrossRef] [PubMed]
23. ICRP. *P089 Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values*; ICRP: Stockholm, Sweden, 2011.
24. ICRP. *P103 the 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*; ICRP: Stockholm, Sweden, 2007.
25. Gnesin, S.; Cicone, F.; Mitsakis, P.; Van Der Gucht, A.; Baechler, S.; Miralbell, R.; Garibotto, V.; Zilli, T.; Prior, J.O. First in-human radiation dosimetry of the gastrin-releasing peptide (GRP) receptor antagonist <sup>68</sup>Ga-NODAGA-MJ9. *EJNMMI Res.* **2018**, *8*, 108. [CrossRef] [PubMed]
26. Zhang, J.; Niu, G.; Fan, X.; Lang, L.; Hou, G.; Chen, L.; Wu, H.; Zhu, Z.; Li, F.; Chen, X. PET Using a GRPR Antagonist <sup>68</sup>Ga-RM26 in Healthy Volunteers and Prostate Cancer Patients. *J. Nucl. Med.* **2018**, *59*, 922–928. [CrossRef] [PubMed]
27. Green, M.A.; Eitel, J.A.; Fletcher, J.W.; Mathias, C.J.; Tann, M.A.; Gardner, T.; Koch, M.O.; Territo, W.; Polson, H.; Hutchins, G.D. Estimation of radiation dosimetry for <sup>68</sup>Ga-HBED-CC (PSMA-11) in patients with suspected recurrence of prostate cancer. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *46*, 32–35. [CrossRef]
28. Zhang, J.; Li, D.; Lang, L.; Zhu, Z.; Wang, L.; Wu, P.; Niu, G.; Li, F.; Chen, X. <sup>68</sup>Ga-NOTA-Aca-BBN(7-14) PET/CT in Healthy Volunteers and Glioma Patients. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57*, 9–14. [CrossRef]

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



### 3 Danksagung

Mein Dank gilt allen Menschen, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit und dem damit verbundenen Prozess begleitet und unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. Dr. med. Ralph A. Bundschuh für seine herausragende Betreuung, eine verlässliche Kommunikation und eine stets konstruktiv unterstützende Einstellung sowie die Umsetzung der gesamten Arbeit.

Ich danke außerdem Prof. Dr. med. Markus Essler, der mir zu diesem Dissertationsthema verholfen hat.

Für ihre geduldige Einweisung in die Methodik und ihr Mitwirken bei der Abfassung der Publikation danke ich Dr. Ambreen Khawar.

Des Weiteren möchte ich Dr. Stefan Kürpig und Michael Meisenheimer für ihre fachliche Unterstützung und ihre freundliche Kommunikation danken.

Allen übrigen Mitarbeitern der Klinik- und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn, die mich offen und herzlich empfangen haben und dazu beigetragen haben, dass das ganze Projekt nicht nur fachlich interessant, sondern auch menschlich sehr angenehm war, möchte ich an dieser Stelle ebenfalls meinen Dank ausdrücken.

Laura Nobis möchte ich danken für all die Geduld, die sie mit mir während dieser Arbeit hatte, alle konstruktiven Worte und ihre langjährige liebevolle Unterstützung.

Florian Muscheid danke ich für einen nicht endenden Quell an frischem Kaffee und erheiternde Gespräche zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, die mich nicht nur während dieser Arbeit, sondern während des gesamten Studiums unterstützt und immer herzlich empfangen haben.