Bildgebung zur Suche von Metastasen und Rezidiven

Mathias Eiber, Wolfgang Weber

Prostatakrebs – Vorsorge – Diagnostik – Therapie
Informationstag 12. Mai 2018

Welche Lücken gibt es in der konventionellen Bildgebung?

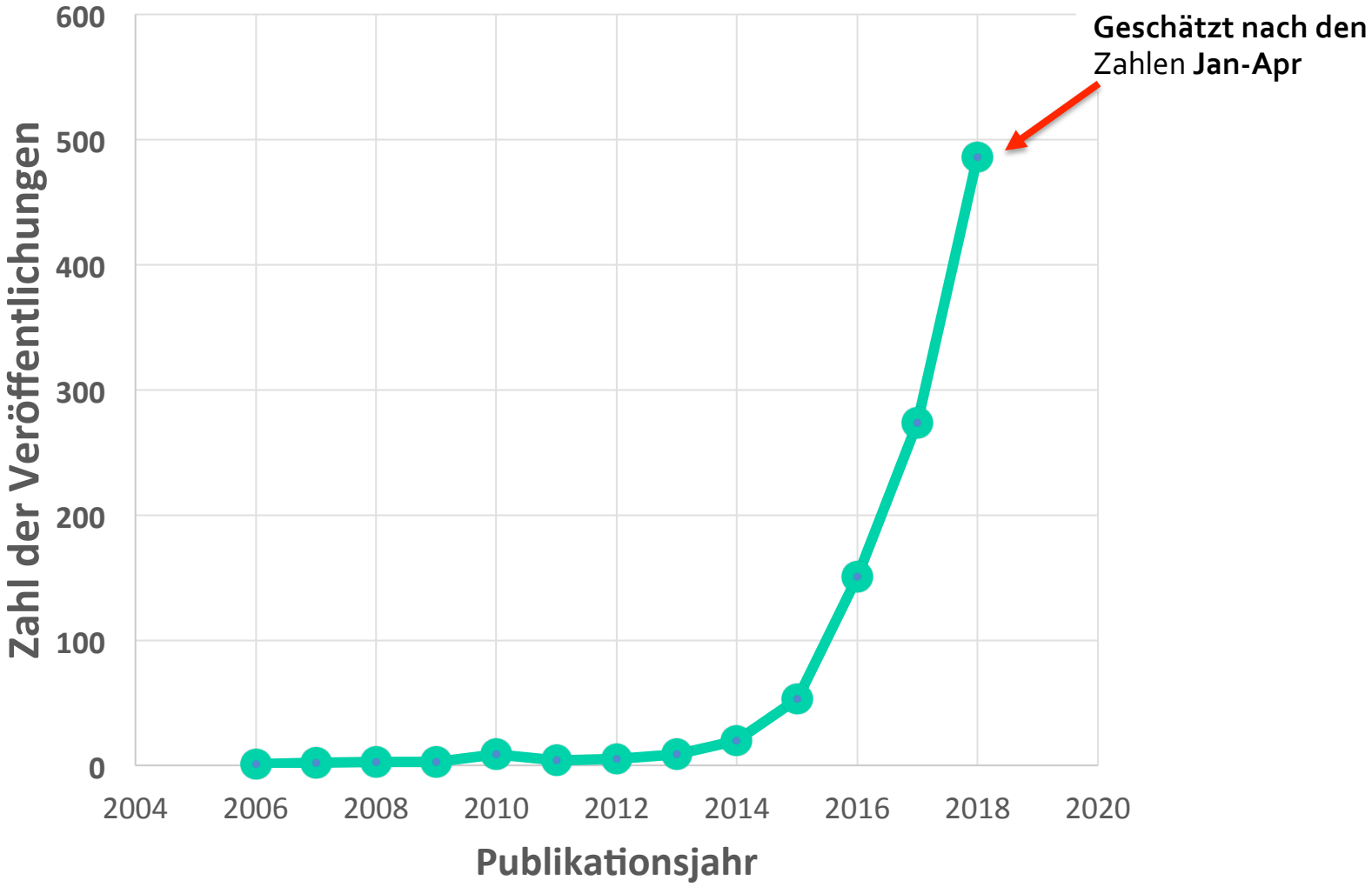
1. Ungenauer Nachweis von Lymphknotenmetastasen vor OP eines neu diagnostizierten Prostatakarzinom

- Beispiel: Rigatti et al, Eur Urol 2012
  - N=1541 Patienten mit CT
  - Nur 13.0% der Lymphknotenmetstasen wurden nachgewiesen

2. Eingeschränkter Tumornachweis beim Rezidiv

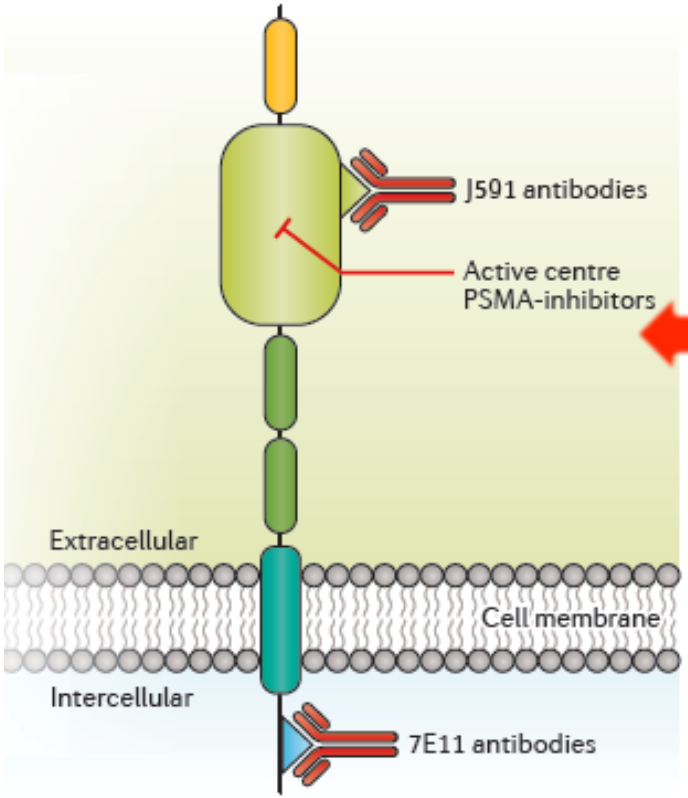
- Beispiel: Vargas AH, Urol Oncol 2016
  - Tumornachweis nach Operation und PSA ≤ 1 ng/ml bei 142 Pt
  - Verschiedene Verfahren (Becken MRT, KS, CT, FDG, NaF)
  - Nachweis des Ortes des Rezidivs: 11%

PSMA PET-CT


Geschätzt nach den Zahlen Jan-Apr
Zahl der Veröffentlichungen
600
500
400
300
200
100
0
2004
2006
2008
2010
2012
2014
2016
2018
2020
Publikationsjahr

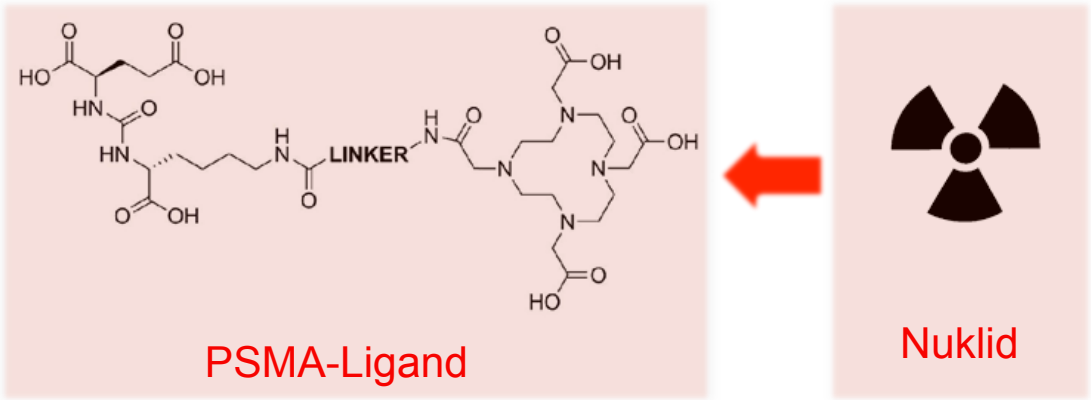
Was ist PSMA und warum ist es geeignet ?

- Prostata-spezifisches Membran Antigen
- wird in/auf Prostatatumorzellen vermehrt gebildet



Maurer T et al, Nat Rev Urol, 2016

Radiopharmakon



Aufnahme des Radiopharmakons nach Bindung in die Zelle

- Erhöhte Anreicherung in Tumorzellen
- Hohe Bildqualität
- Hohe lokalen Dosen für therapeutische Anwendung

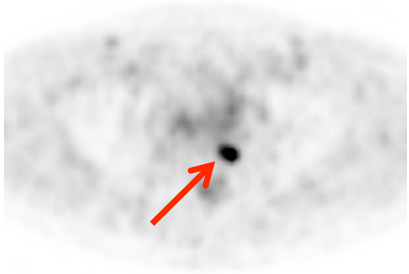
Wie funktioniert PET ?

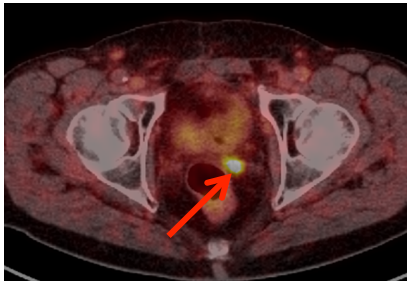
- Positronen Emissions Tomographie = „Molekulares Mikroskop“
- Injektion eines Radiopharmakons in eine Armvene
- Wartezeit (etwa 60 min) zur Anreicherung
- Nachweis der vom Patienten ausgesandten

Beispiele für PSMA PET/CT bei PSA-Anstieg

Lokalrezidiv

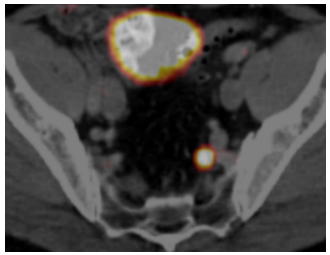
74 jähriger Patient, RPE 2006 pT2a pN0 Gleason 7b, PSA 11/17 0.78 ng/ml



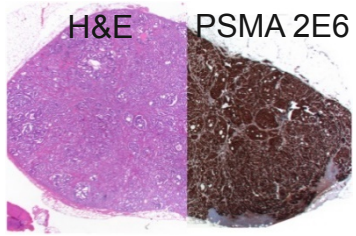


Lymphknotenmetastase

63 jähriger Patient, RPE 11/13, Gleason 9, pT3a pN0, PSA 06/15: 0.23 ng/ml



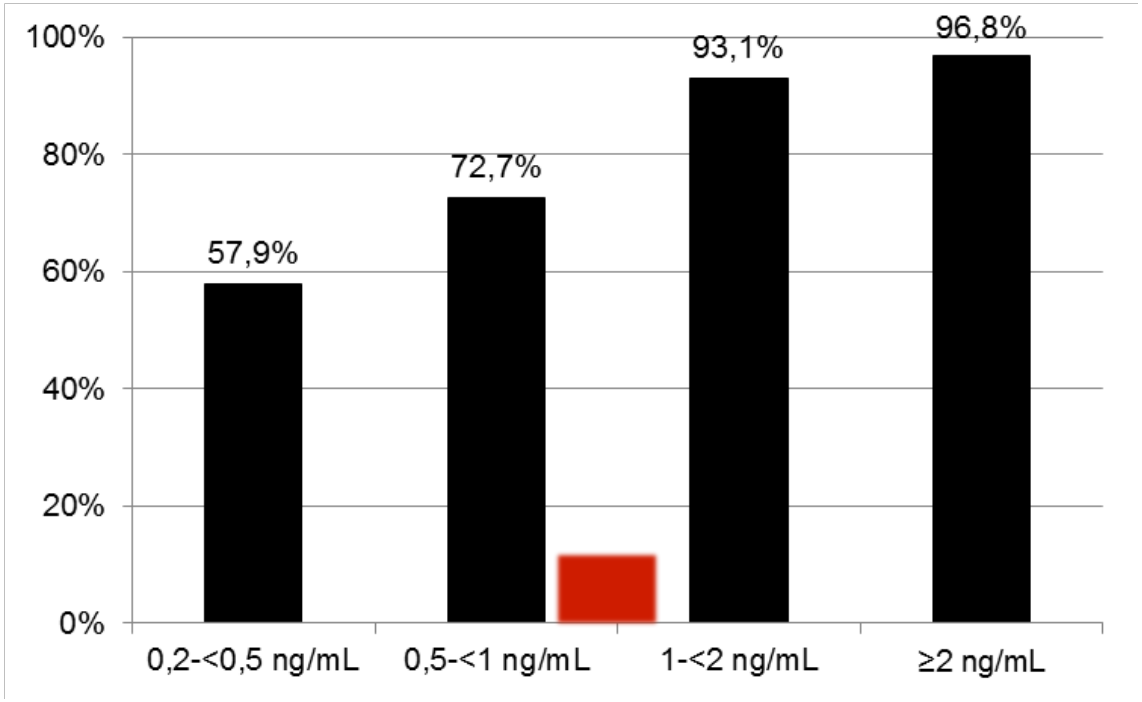
Salvage Operation: Einzelne LK Metastase, postoperativer PSA-Abfall auf <0.07 ng/ml



Nachweisrate bei biochemischen Rezidiv

^{68}Ga-PSMA PET/CT:

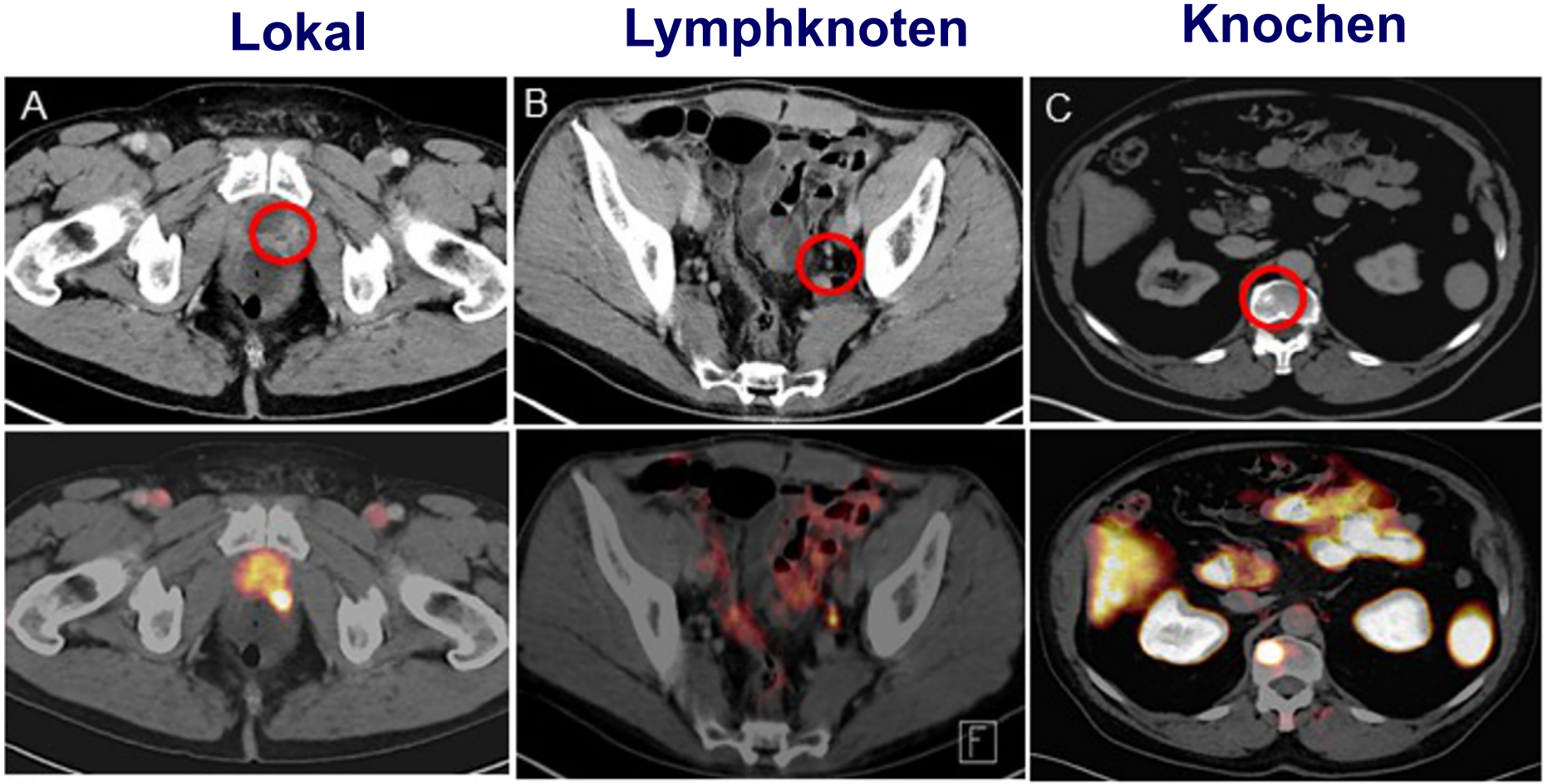
- 248 Patienten mit biochemischen Rezidiv nach Operation
- median: 1.9 ng/ml (Spannbreite: 0,2 – 45 ng/ml)
- pathologische ^{68}Ga-PSMA Anreicherung in 89.5% (222/248) Patienten



Eiber M et al JNM 2015

„Standard Diagnostik“ (MSKCC) Vargas et al. 2016

Beispiele für Prostatarezidive

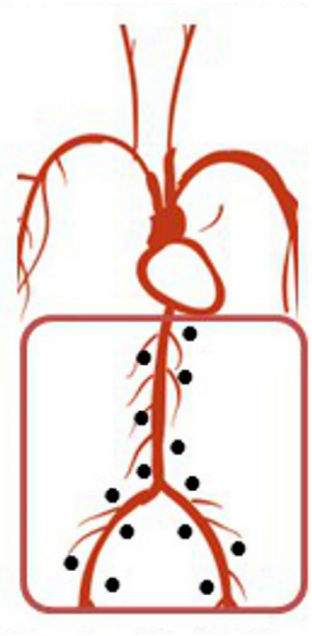


Rauscher et al. Eur Urol 2018

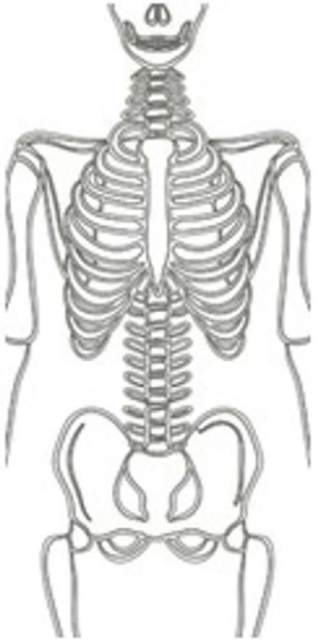
Ort des Tumors/Metastasen bei erhöhtem PSA nach Operation

Prostata Bett

Lymph-knoten



Knochen

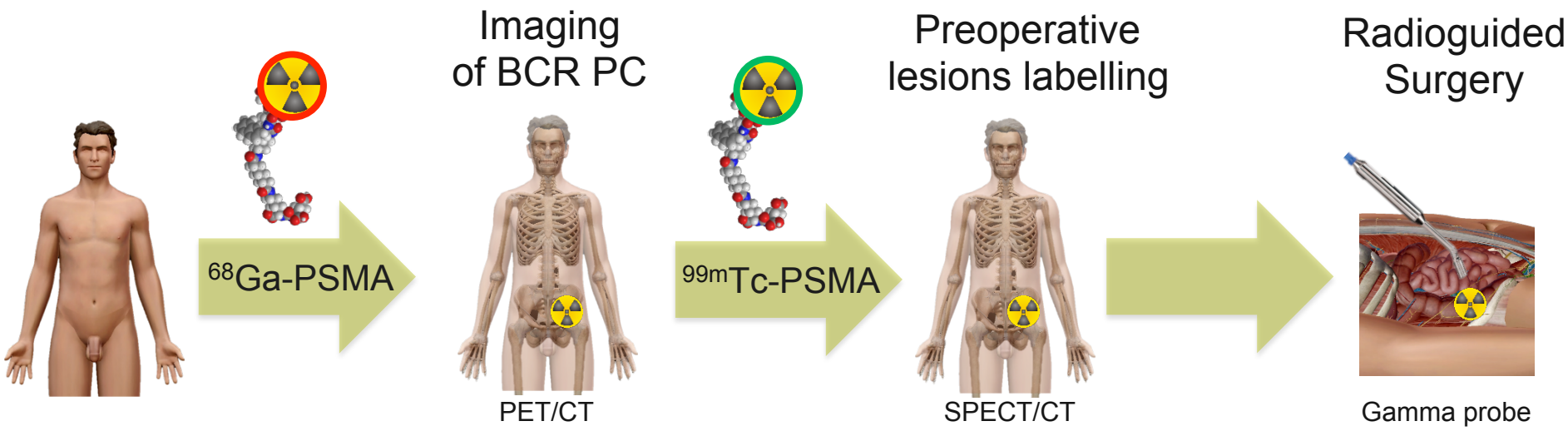


Distant metastases: ~5%

PSA > 0.02-0.5	20% (27)	25% (33)	13% (18)	N=134
PSA > 0.5-1.0	30% (42)	41% (56)	22% (30)	N=138

Rauscher et al Eur Urol 2018

Schritte der PSMA „radioguided surgery“



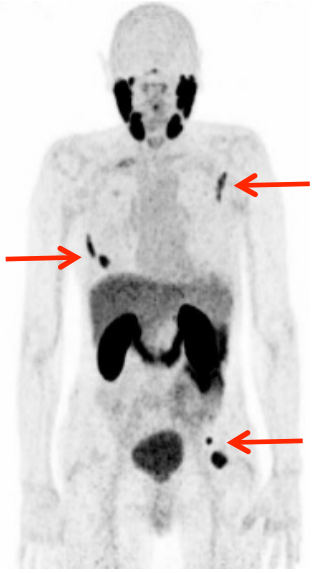
Maurer T, Robu S et al. Eur Urol 2018

PSMA-ligands for PET-imaging

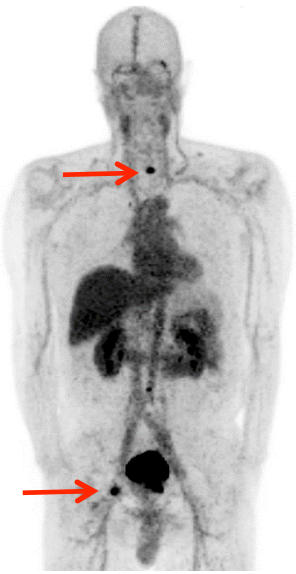
^{68}Ga-labeled PSMA-ligands

^{18}F-labeled PSMA-ligands

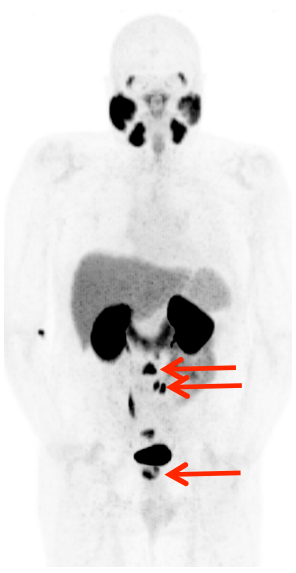
^{68}Ga-PSMA-11



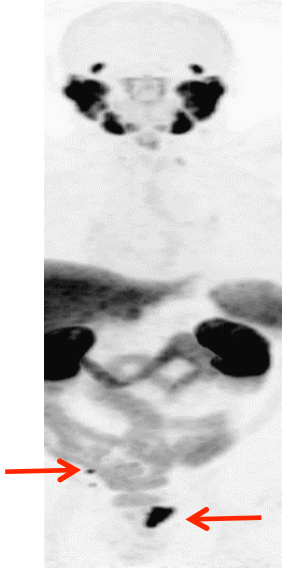
^{68}Ga-PSMA-I&T



^{18}F-DCFBC



^{18}F-DCFPyL



^{18}F-PSMA-1007

^{18}F-rhPSMA7

First report of human application:

Afshar-Oromieh A al.
EJNMMI 2013

Weineisen M et al.
JNM 2015

Cho S et al.
JNM 2012

Szabo Z et al.
Mol Im Biol 2015

Giesel FL et al.
EJNMMI 2016

Wester et. al
2017

modified from Eiber M, Fendler WP et al, JNM 2017

Nachweis von Lymphknotenmetastasen mittels PSMA-PET vor Operation

- 130 Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom
- Lymphknotenmetastasen in 30% (36/119) der Patienten

- Lymphknoten der 9 falsch negative Patienten
  - kleine Größe: im Mittel 3±1mm
  - 3 Patienten mit ausschließlich Mikrometastasen

	Pt Histology LN Metastasis	
	Pos	Neg
		Morphological
No. grade:*	41	89
1	10	2
2	8	11
3	5	15
4	7	13
5	11	48
% Sensitivity	43.9	
% Specificity	—	43.9
% Accuracy	72.3	
		PSMA-PET
No. grade:†	41	89
1	25	1
2	2	0
3	0	0
4	1	0
5	13	88
% Sensitivity	65.9	
% Specificity	—	98.9
% Accuracy	88.5	

Maurer et al J Urol 2015

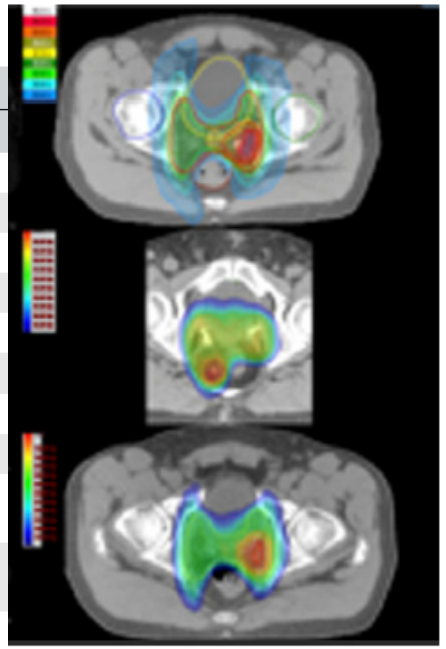
Einfluss von PSMA-PET auf Behandlung durch Strahlentherapie

- Verschiedene Serien zeigen Einfluss in 30-60% der Patienten
- z.B. hausintern, Habl et al., Prostate 2017:
  - 100 Patienten mit Rezidiv (median PSA 1.0 ng/mL, Spannbreite 0.12-14.7)
  - in 43% Veränderungen im cTNM Stadium
  - Veränderung des ursprünglichen Bestrahlungsplans in 59%

TABLE 4 Staging changes (a) and RT concept changes (b) due to ^{68}Ga-PSMA-PET imaging compared to standard CT or MR imaging

Staging changes (a)					
Patients, *n* = 43/100	pTx→rcT+	pN0→rcN1	cM0/pN0→rcM1a	pN1→rcM1a	cM0→M1b
n	28	12	1	0	8
PSA (ng/mL), median (range)	0.74 (0.2-4.95)	1.27 (0.32-5.0)	3.14	0	0.97 (0.40-2.40)
Risk according to D'Amico					
Low	0	0	0	0	0
Intermed.	3	2	0	0	0
High	22	9	0	0	8
Unknown	3	1	1	0	0
RT concept changes (b)					
Patients, *n* = 59 (%)	+SIB in prostate bed	+SIB in LN, LYM idem	+SIB in LN, LYM enlarged	+SBRT LN	+SBRT OSS (oligomet.)
47 patients before salvage-RTX	18/47 (38.3)	18/47 (38.3)	13/47 (27.7)	0	6/47 (12.7)
12 patients before Re-RTX	1/12 (8.3)	4/12 (33.3)	2/12 (16.6)	1/12 (8.3)	4/12 (33.3)

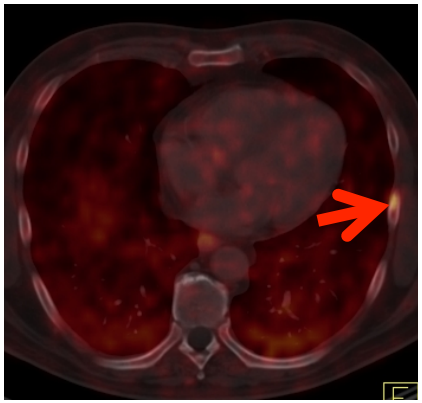
SIB, simultaneously integrated boost, LN, lymph nodes, LYM, lymphatics, SBRT, stereotactic body irradiation.

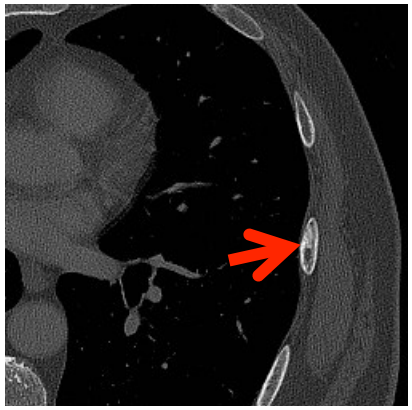


Habl et al, Prostate 2017

Was muss man beachten ?

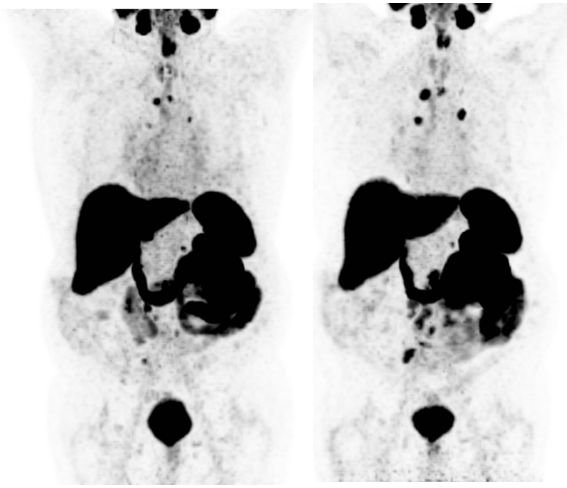
Eine Reihe von gutartigen und bösartigen Veränderungen können falsch positiv im PSMA-PET sein

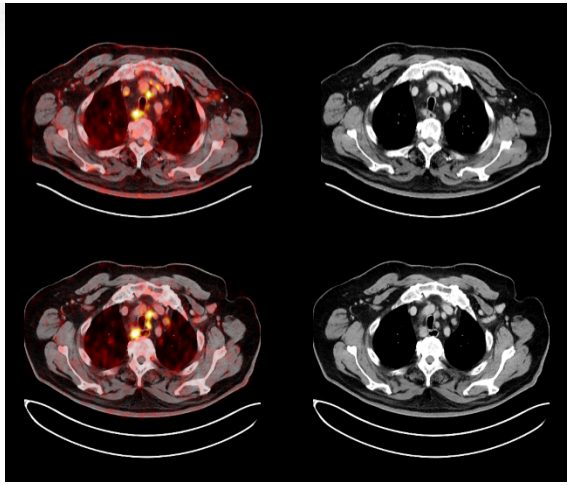




Biochemisches Rezidiv, PSA 0.38 ng/ml

Entfernung der Rippe: “nicht-spezifische reparative Veränderungen”
(Fallbeispiel: Dr. Chong, Santiago, Chile



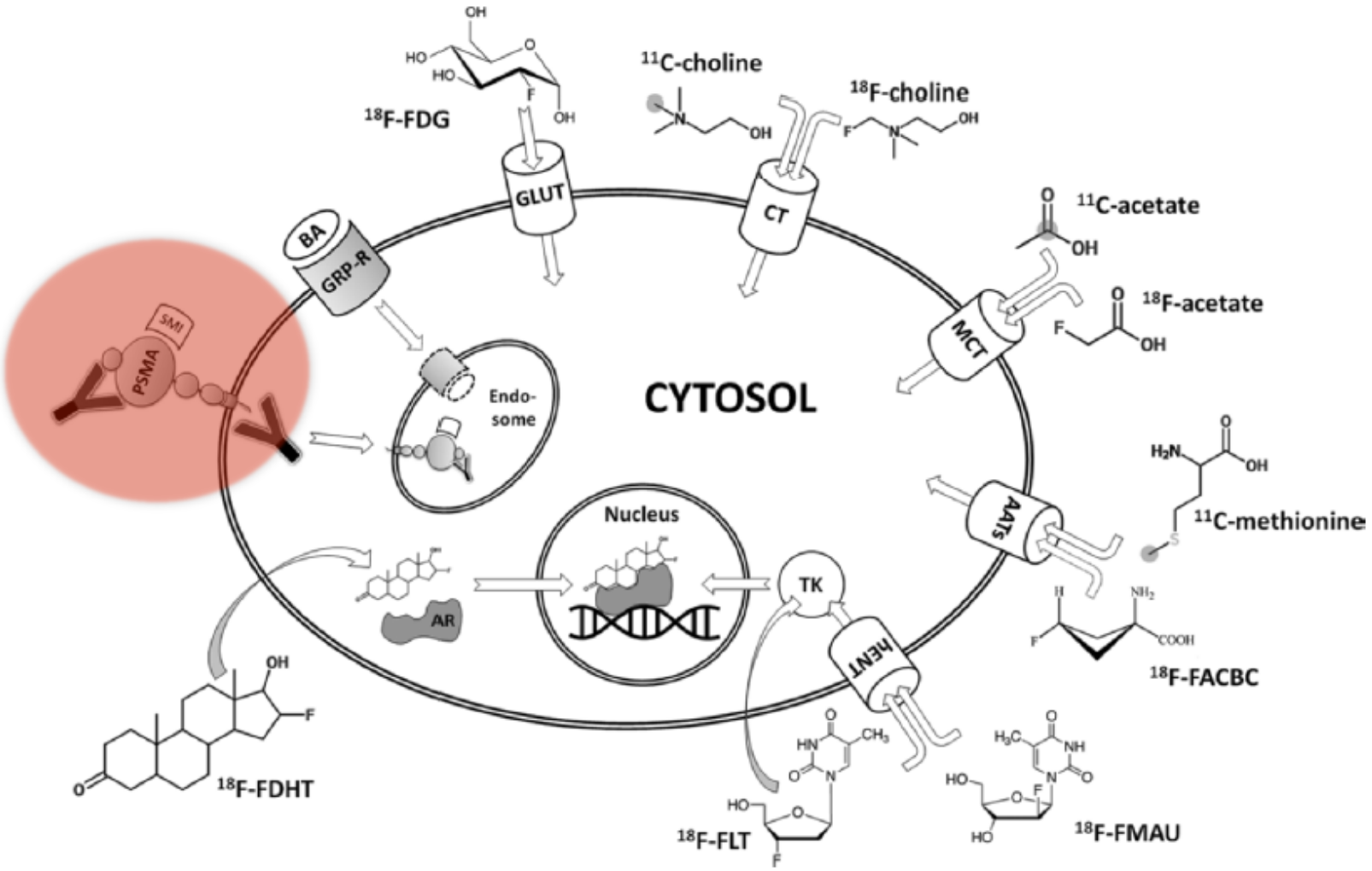


Prostata- und Nierentumor: PSA-Abfall (1,2 auf 0,2 ng/ml) unter Therapie, jedoch Zunahme Herde.

Biospie von Lymphknoten im Brustraum zeigt Befall durch Nierentumor

- Interpretation zusammen mit radiologischen Schnittbildgebung und klinischen Kontext

Welche Möglichkeiten gibt es für die PET ?



Wimber, Radiographics 2016

Zusammenfassung

- PSMA-Liganden aktuell beste Methode um (frühe) Rezidive lokalisieren zu können
- Hilfreiche Untersuchung um weitere Therapie (OP, Bestrahlung) planen zu können
- Fallstricke beachten, um Über-/Unterdiagnosen zu vermeiden