

mpMRT und PET/CT der Prostata

Multiparametrische 3T Kernspintomographie
Molekulare Bildgebung mit PSMA-PET/CT
Bildfusion MRT-PET

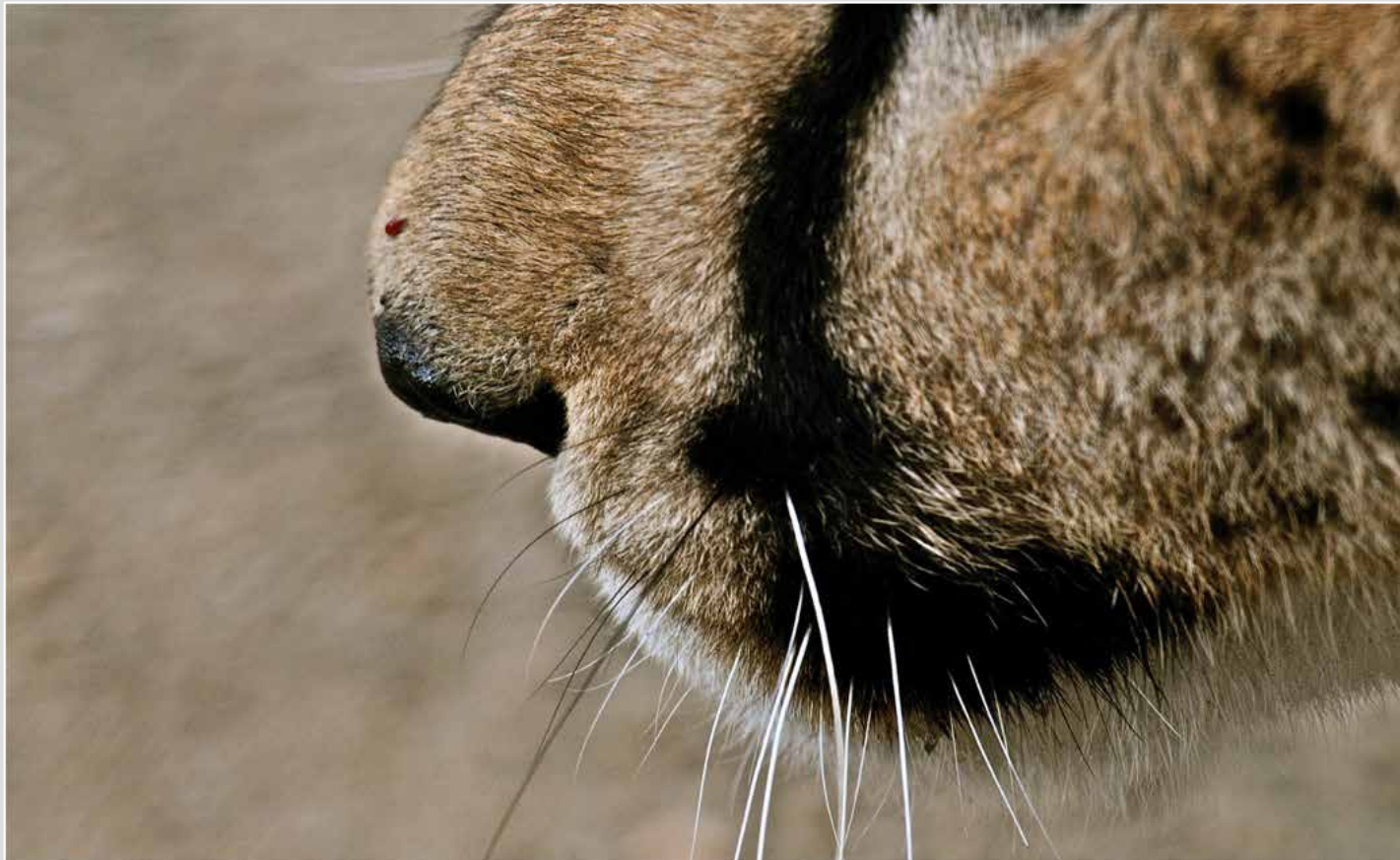
Dr. Jonas Müller-Hübenthal
Praxis im KölnTriangle
Ottoplatz 1
50679 Köln

Gliederung: Diagnostik nach Krankheitsstadium

- Früherkennung = mpMRT@3T
 - PIRADS 2.0
 - Fusionsbiopsie
- Initialstaging = mpMRT (+ PET/CT)
 - Low risk, fokale Therapie geplant: mpMRT
 - Intermediate risk, Prognoseabschätzung: mpMRT
 - High risk, systemische Manifestation: PSMA-PET/CT
- Biochemisches Rezidiv, Lokalisationsdiagnostik = PET/CT
 - PSA<0,5: keine Bildgebung, Salvage Rx
 - PSA>0,5 PSMA-PET/CT
- Therapiemonitoring bei Kastrationsresistenz = PET/CT
 - Fluorid-PET für Therapie mit Xofigo®
 - PSMA-PET/CT für rezeptorvermittelte Therapie
 - FDG- oder Cholin-PET/CT für Chemotherapie
- Nuklearmedizinische Therapie
 - Xofigo®
 - PSMA-rezeptorvermittelte Therapie

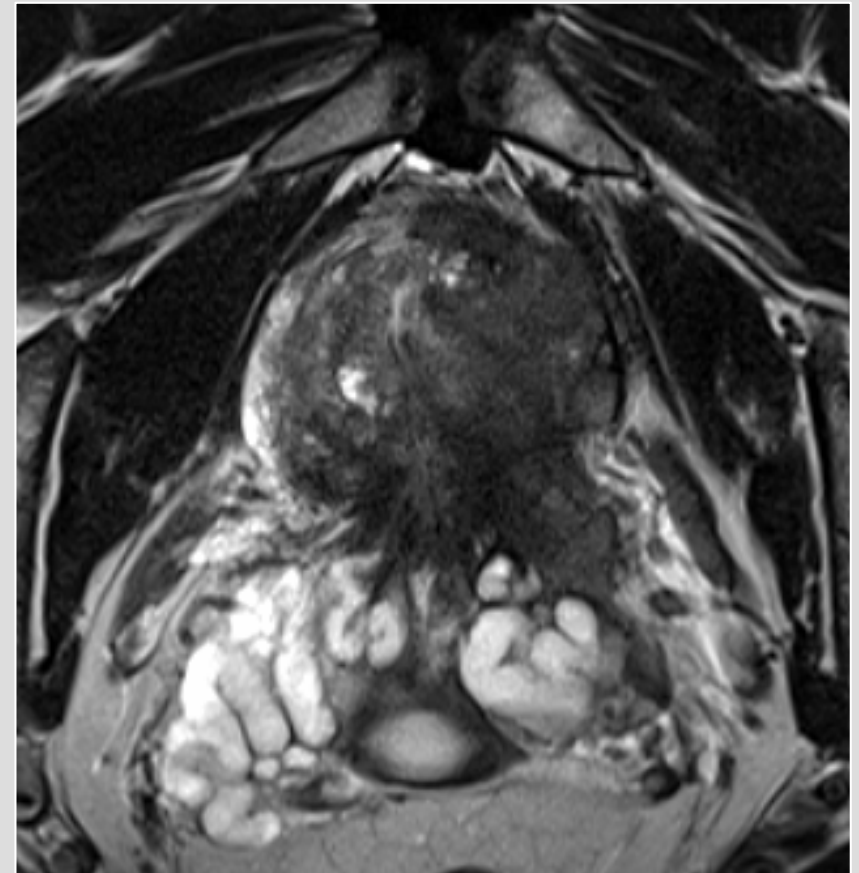


Früherkennung = mpMRT@3T



Fakten zur Früherkennung

- Hohe Inzidenz, geringe Mortalität: klinisch relevantes PCA (crPCA)
- ERSPC 2009: number needed to screen: 781
- Auch bei PSA<4 kann crPCA vorliegen (bis 25%!)
- PSA Kinetik (Verdopplungszeit) – Therapieentscheid
- PSA Anstiegsgeschwindigkeit >0,75ng/ml/Jahr
- PSA Dichte (z.B. < 0,15 ng/ml/cm³)
- fPSA erhöht die Spezifität
- Elastographie, CE-US und Histo-Scanning nicht durchgesetzt



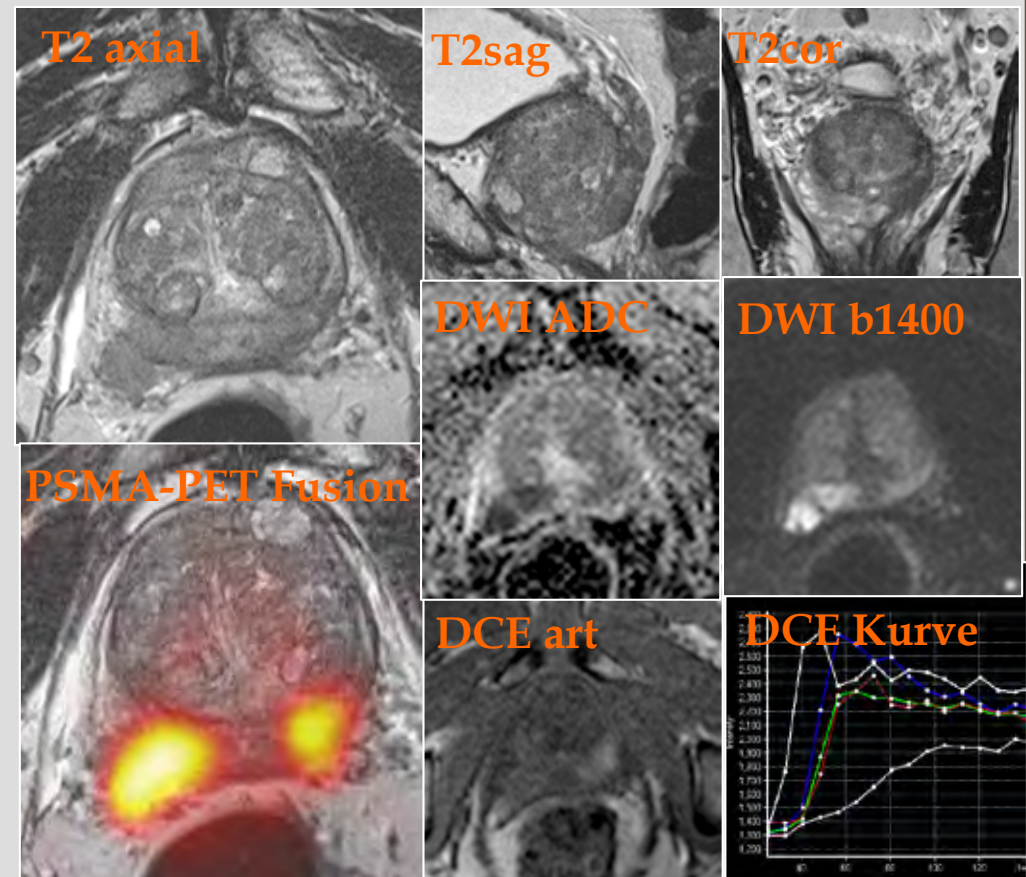
PSA 13

crPCA: Ploussard et al Eur Urol 2011
ERSPC: Schroeder et al The Lancet 2014
PSA < 4: Thompson et al N Engl J Med 2004
PSA-Dichte: Catalona et al JAMA 1998
Histo-Scanning: Javed et al, BJU Int 2014

mpMRT was ist das?

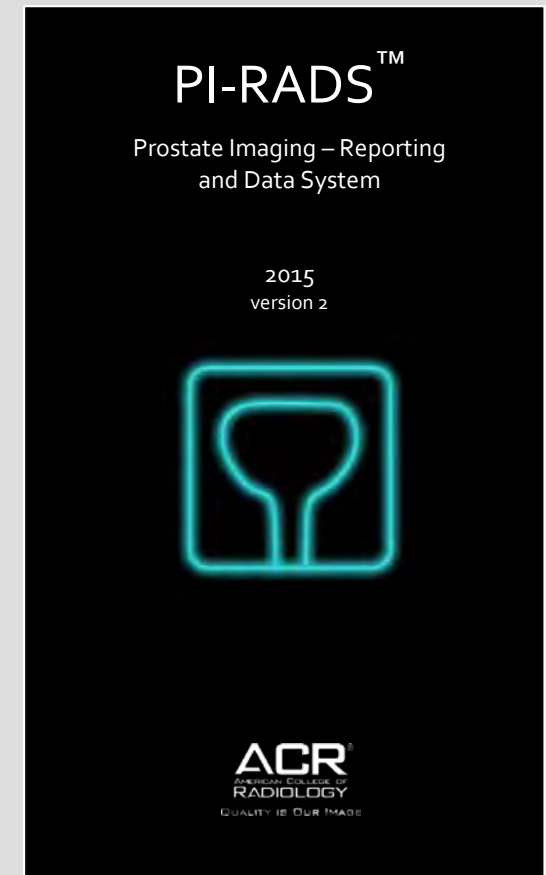
■ Multiparametrische MRT der Prostata

- T2 transversal
- T2 sag und cor
- DWI >b1000 und ADC map
- DCE mit washout-Kurve
- (Spektroskopie)
- T1 cor für Knochenmark und LK



PIRADS 2.0: Wahrscheinlichkeit für klinisch relevantes Carcinom in Biopsie

- Systemvoraussetzungen
 - 1,5T mit Endorektalspule
 - 3T ohne Endorektalspule
- Sequenzanforderungen
 - T2: 3mm SD, 12-20 cm FOV, 0,7 x 0,4mm
 - DWI: $b > 1400$ s/mm² ADC biexponentiell
 - DCE: 3mm SD, zeitl. Auflösung < 7 s, 5 min
- Befundungsstandard
 - Periphere Zone DWI führend
 - Transitionalzone T2 führend
- **Früherkennung**, nicht Initialstaging



PIRADS 2.0

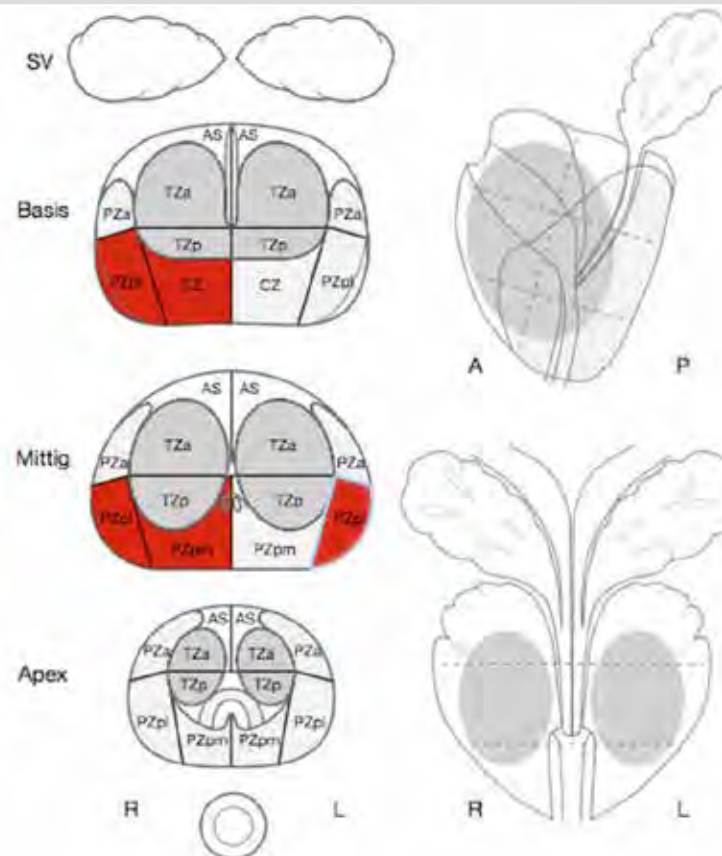
2. PI-RADS Assessment for T2W

Score	Peripheral Zone (PZ)
1	Uniform hyperintense signal intensity (normal)
2	Linear or wedge-shaped hypointensity or diffuse mild hypointensity, usually indistinct margin
3	Heterogeneous signal intensity or non-circumscribed, rounded, moderate hypointensity Includes others that do not qualify as 2, 4, or 5
4	Circumscribed, homogenous moderate hypointense focus/mass confined to prostate and <1.5 cm in greatest dimension
5	Same as 4 but ≥ 1.5 cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behavior

2. PI-RADS Assessment of DWI

Signal intensity in a lesion should be visually compared to the average signal of "normal" prostate tissue in the histologic zone in which it is located.

Score	Peripheral Zone (PZ) or Transition Zone (TZ)
1	No abnormality (i.e., normal) on ADC and high b-value DWI
2	Indistinct hypointense on ADC
3	Focal mildly/moderately hypointense on ADC and isointense/mildly hyperintense on high b-value DWI.
4	Focal markedly hypointense on ADC and markedly hyperintense on high b-value DWI; <1.5 cm in greatest dimension
5	Same as 4 but ≥ 1.5 cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behavior



PI-RADS Assessment

Peripheral Zone (PZ)

DWI	T2W	DCE	PI-RADS
1	Any*	Any	1
2	Any	Any	2
3	Any	-	3
4	Any	+	4
5	Any	Any	5

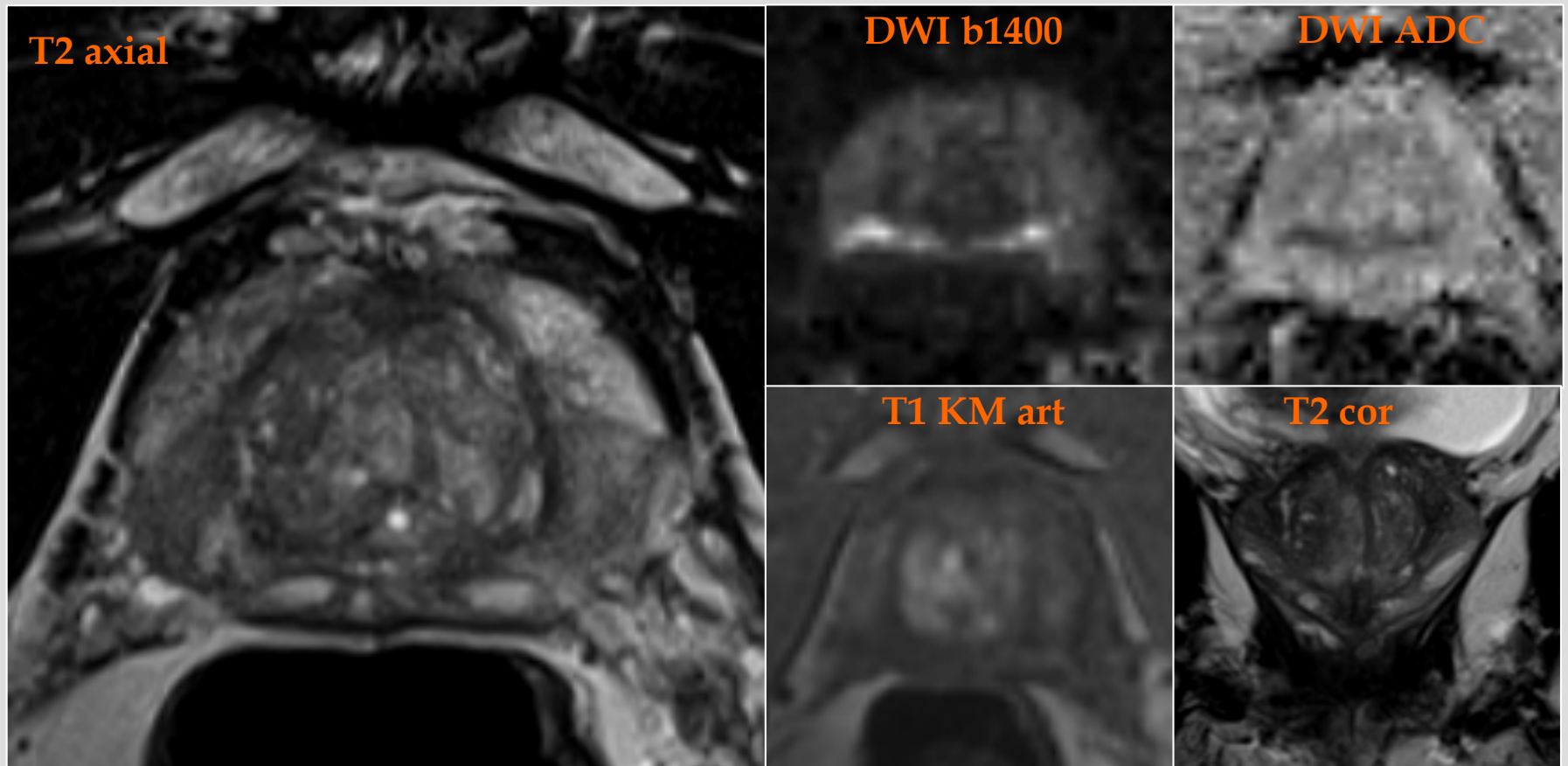
* "Any" indicates 1-5

Transition Zone (TZ)

T2W	DWI	DCE	PI-RADS
1	Any*	Any	1
2	Any	Any	2
3	≤ 4	Any	3
4	5	Any	4
5	Any	Any	5

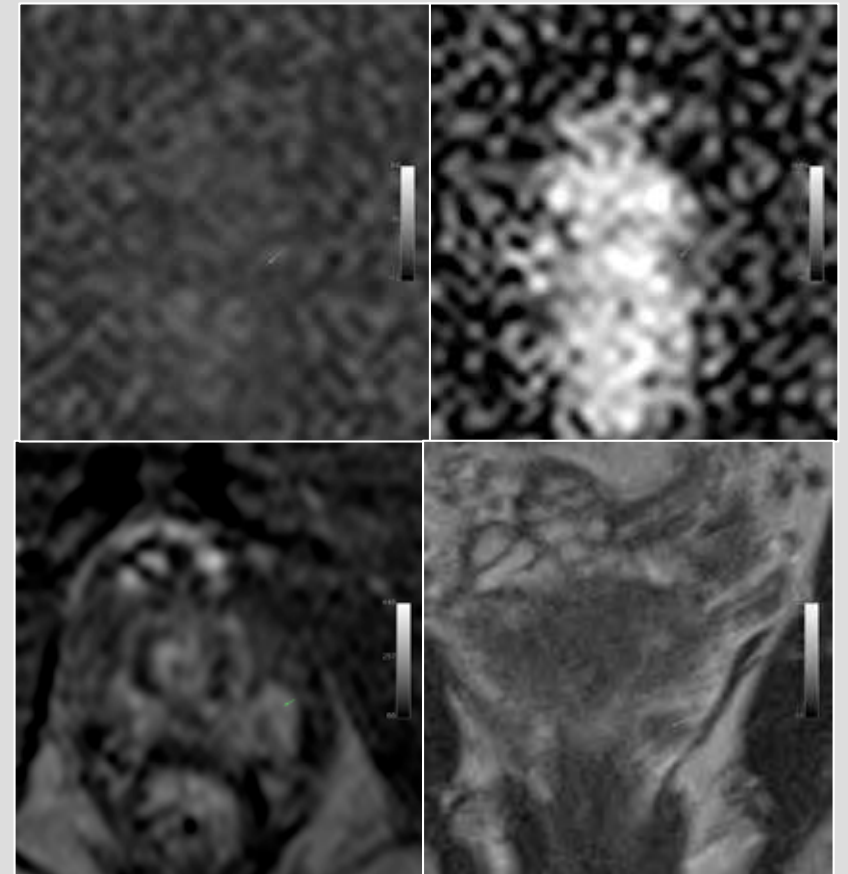
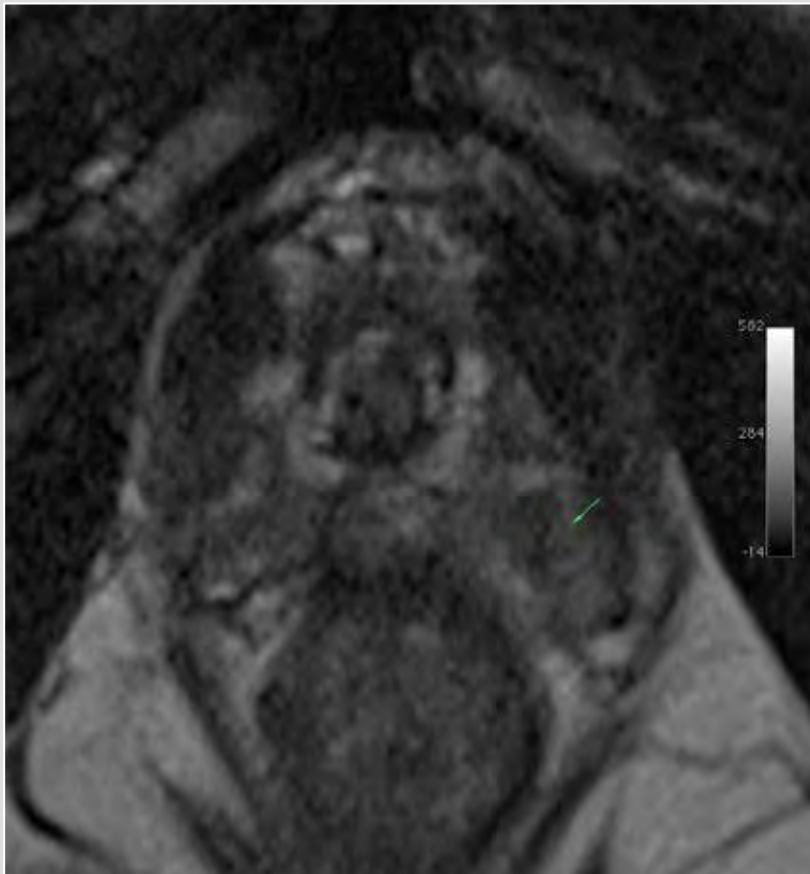
* "Any" indicates 1-5

Bildbeispiel PIRADS 3

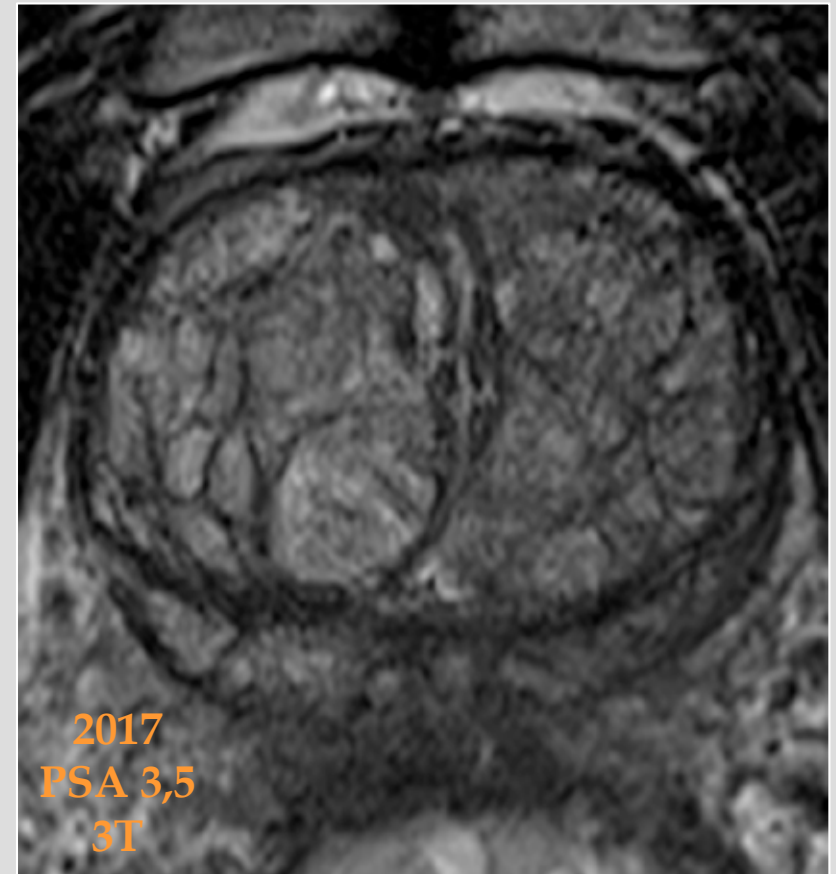
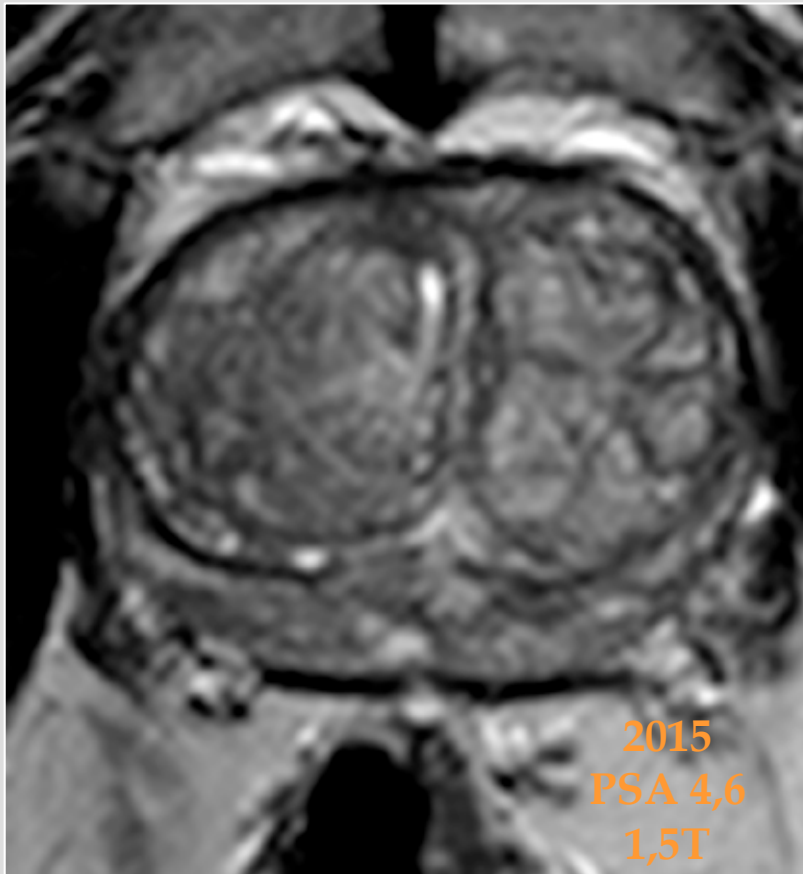


PSA 4,28 ng/ml Biopsie: Gleason 3+4=7a

PIRADS 4 V.a. Prostatitis PSA 8,72

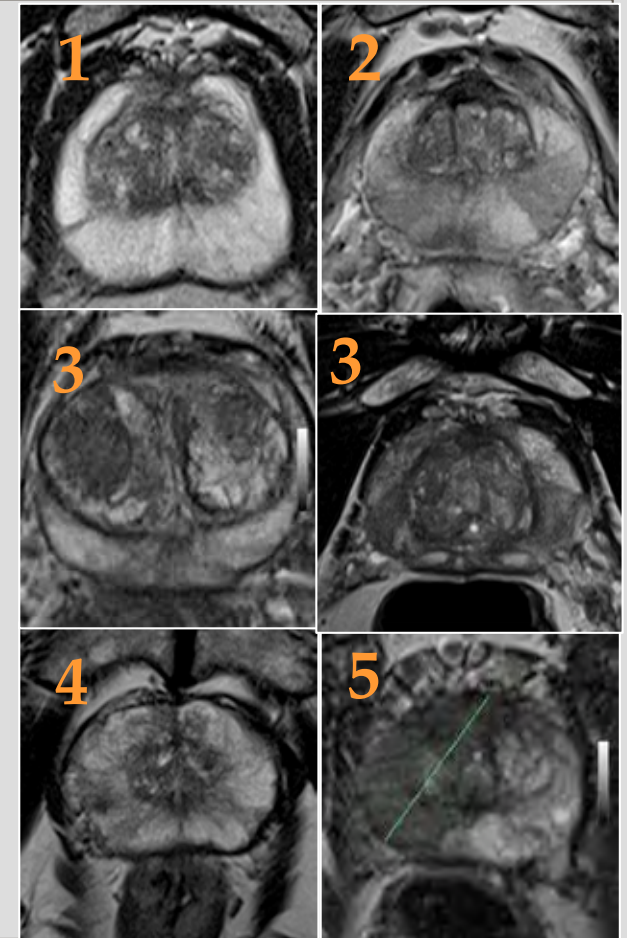


Adenomatöse Hyperplasie 1,5T vs 3T



Und was heißt das jetzt?

- PIRADS1 oder 2: kein auffälliges Areal, MRT-Kontrolle nur bei PSA Anstieg
- PIRADS 3: kontrollbedürftiger Befund Rest-Risiko 7-12% (low grade) PCA
- PIRADS 4: auffälliger Befund, Biopsie empfohlen Tumorwahrscheinlichkeit > 40%
- PIRADS 5: hochgradiger V.a. (>90%) auf klinisch signifikantes PCA



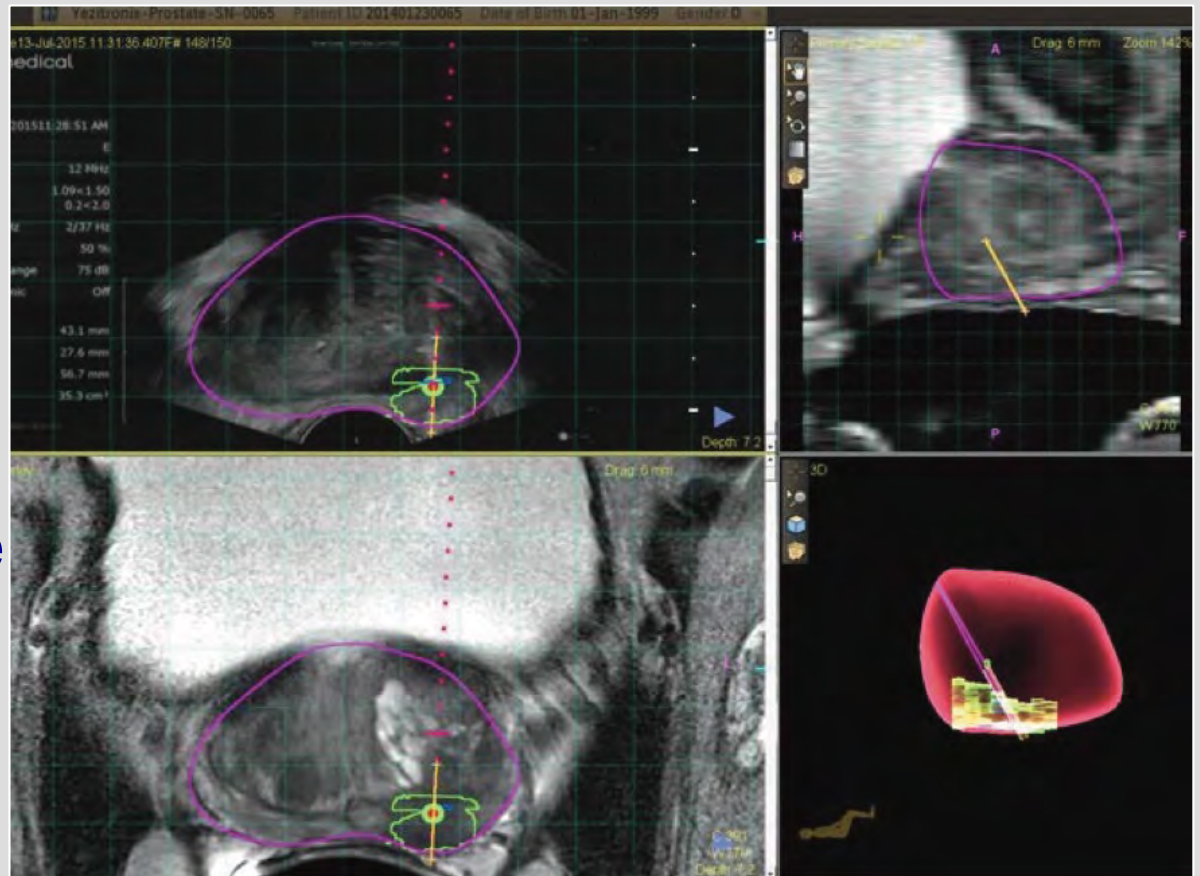
Standardbiopsie 12-fach TRUS (S3 Leitlinie)

3.7	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden: • kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren; • karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung; • auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens) Bei jüngeren Patienten kann individuell auch bei niedrigeren PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden.	

- 40% der Tumoren nicht erkannt
- 44% der Tumoren im Gleason Score unterschätzt im Vergleich Bx zu radikaler Prostatektomie (Dinh 2015)

Bildgebungsgestützte Fusionsbiopsie

- Cognitive Fusion
 - Zonenschema
- Sonographische Fusionsbiopsie
 - Coelis
 - Uronav
- In bore MRT-Biopsie
 - transrektal
 - transperineal
 - transgluteal

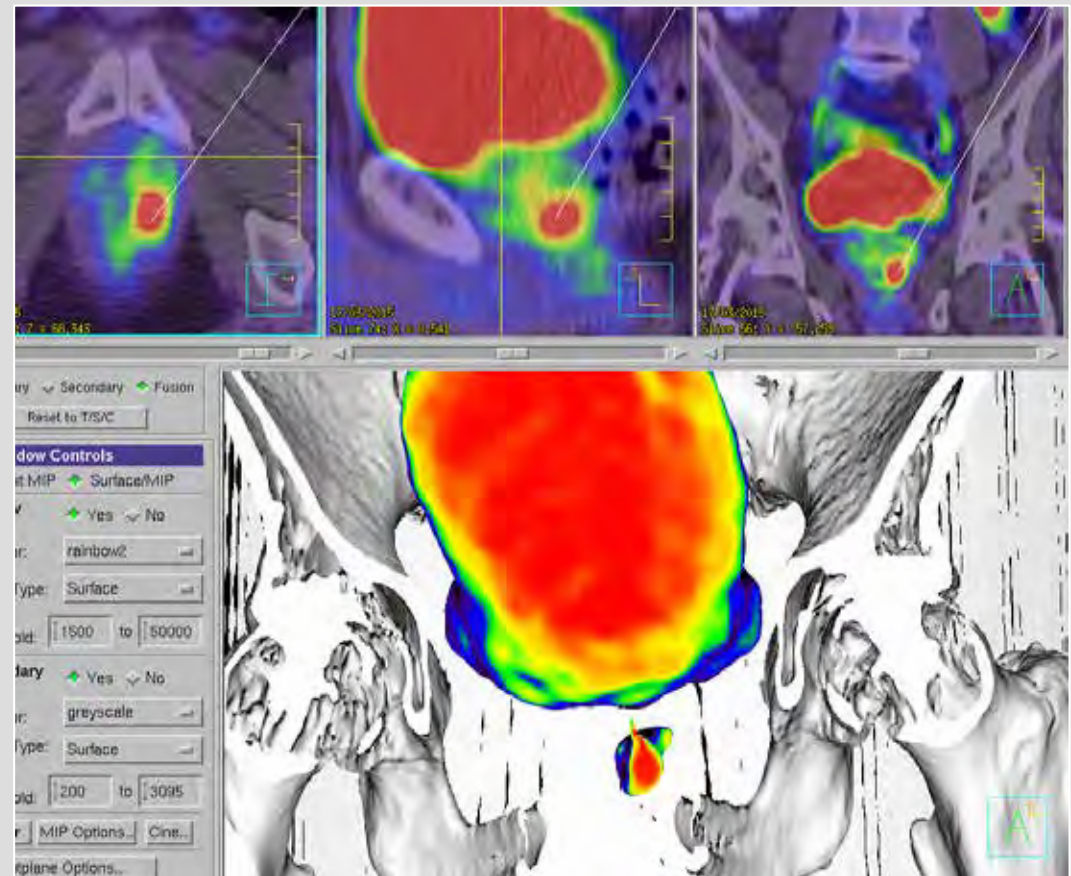


Schoots et al, EUR Urol 2015, Review
Roethke et al., World J Urol 2012
Moore EUR Urol 2013
Siddiqui EUR Urol 2013, JAMA 2015
Puech Radiology 2013 prospective multicenter study

Valerio EUR Urol 2015 Review

PET/CT in der Früherkennung

- FDG und Cholin zu unspezifisch
- PSMA vielversprechend – insbesondere in der Fusion mit mpMRT
- PSMA PET/MRT nach negativer Bx

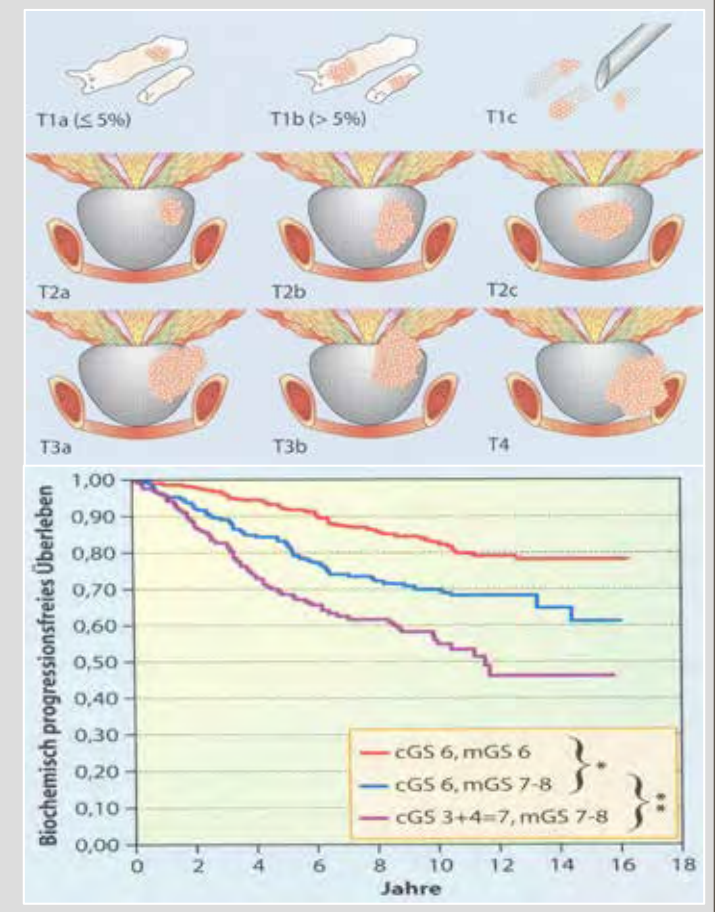


Initialstaging des ProstataCa



Risikostratifizierung des ProstataCa nach D'Amico

- Low risk – active surveillance oder fokale Therapie
 - cT2a, G16, PSA10
 - mpMRT erforderlich
- Intermediate risk – OP oder Rx
 - cT2b, G17, PSA 10-20
 - Für Kapselinfiltration mpMRT
- high risk – systemische Ausbreitung
 - PSA>20, G18, cT2c
 - S3 Leitlinie: CT Abdomen und Skelettszinti
 - Sonst: mpMRT und PSMA-PET/CT



D'Amico 2003

European Association of Urology (2015) Guidelines on Prostate Cancer

Deutsche Gesellschaft für Urologie (2014) S3 Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatacarcinoms

Witteking et al., TNM:Klassifikation maligner Tumoren 7. Auflage 2010

Graphik aus: Blondin et al. Prostata-MRT und MRT-gestützte Biopsie Uni-Med 2016

ESIO Bildgebung Prostata

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

7. September 2017

Initialstaging – Fragen an die Bildgebung

■ Stimmt der Gleason Score?

- mpMRT / ADC-Wert
- PSMA-PET geringere Sens, aber mehr high-grade Tumoren

■ Kapselinfiltration / neurovaskuläres Bündel / Samenblaseninfiltration

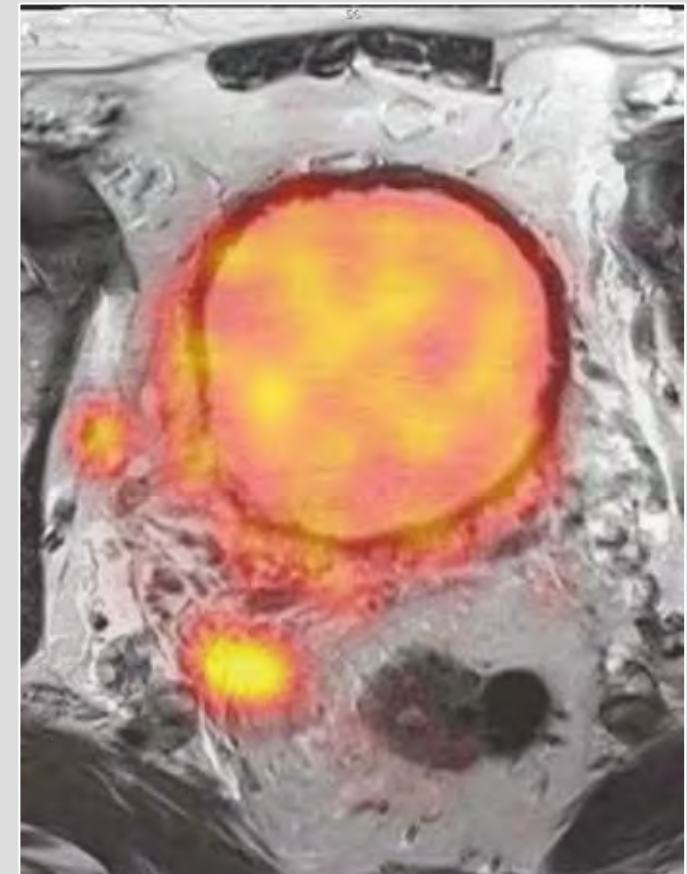
- mpMRT / DCE

■ Regionale LK Metastasen

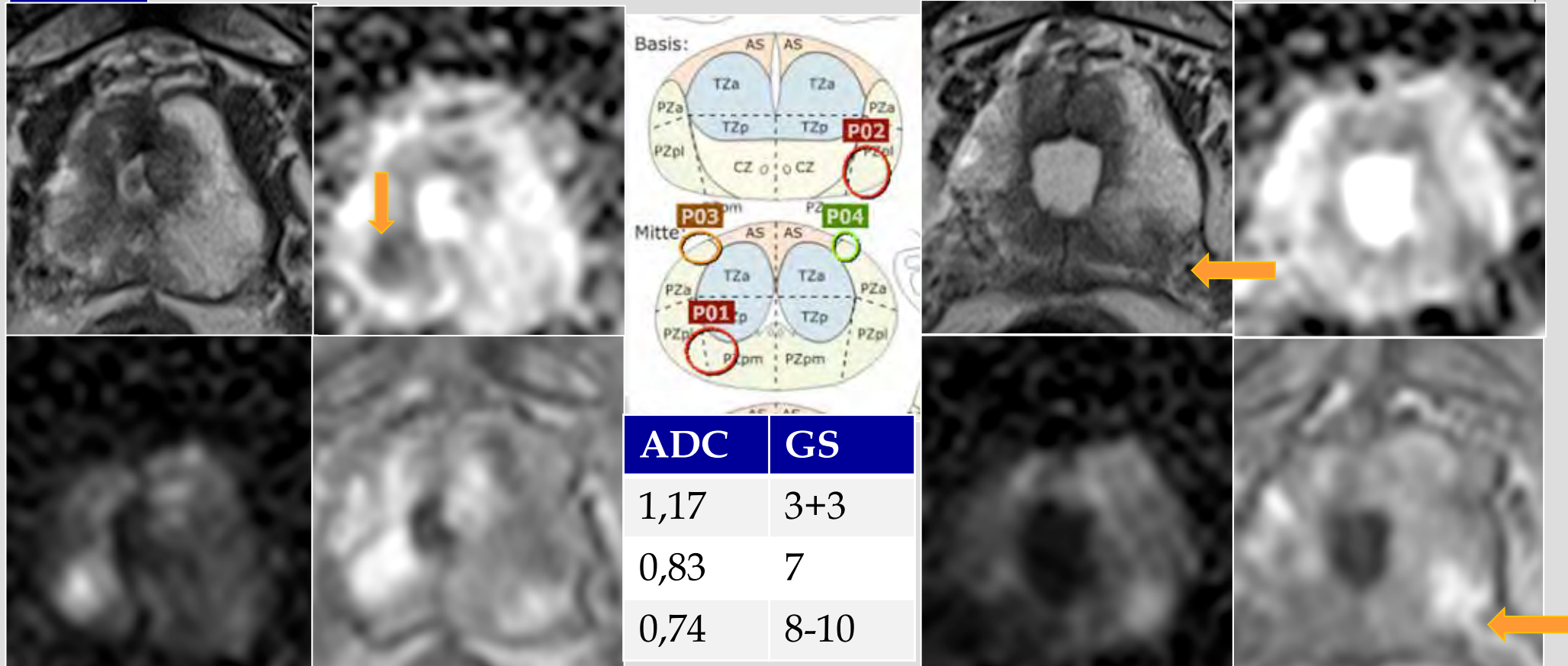
- Lymphadenektomie Goldstandard
- mpMRT
- MRT mit Fe Nanopartikeln
- **PSMA-PET/CT Sens 73,5% Spez 98,9%**

■ Fernmetastasen

- S3-Leitlinie: CT Abdomen und Skelettszinti
- PSMA-PET/CT



Stimmt der Gleason Score? PSA 4,6 Bx G13+3=6

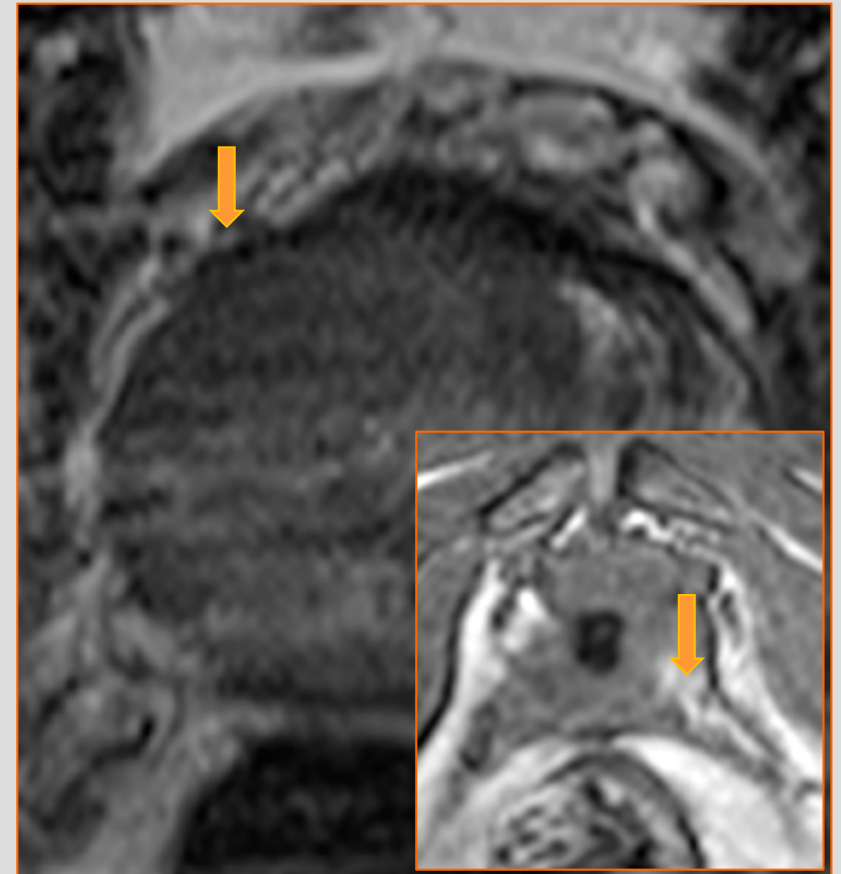


De Cobelli AJR 2015

ADC 0,6
Kapselüberschreitendes Wachstum
Multifokales Geschehen

T-Staging Samenblasen- oder Kapselinfiltration

- MRT Sens 43%, Spez 88%
- Torricelli 2008: Änderung der Therapiestrategie in 30% der Fälle bei high risk Patienten
- Verbesserung der Korrelation zum histologischen Befund durch Festlegung in 5-Punkt Likert Skala
- DCE erhöht Sensitivität und Spezifität (Bloch 2007)



N-Staging

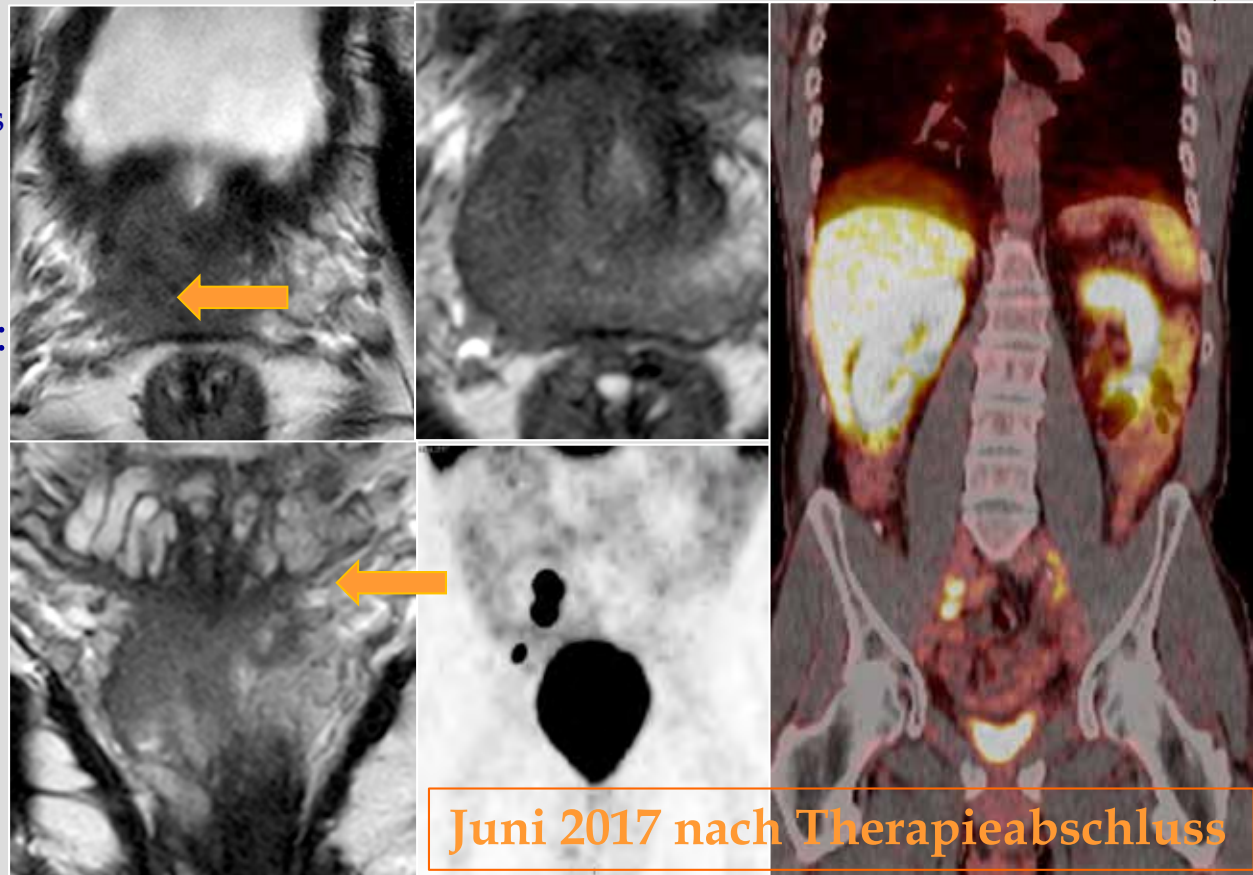
Autor	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Fortuin 2014	USPIO MRT	65-92%	93-98%
Heuschkel 2015	Cholin-PET/CT	49%	79-95%
Krause 2011	Cholin-PET/CT	61%	95%
Maurer 2015	PSMA-PET/CT	68%	99%

**G1>7 22.8% N+, T3/4 25% N+
(Abuzallouf 2004)**

**87% der LK Metastasen sind kleiner als 8mm
(Birkhauser 2013)**

Bildbeispiel: Wert des Bildgestützten Initialstagings

- Initial: PSA 4,2, DRU re+
- mpMRT 1/17: PIRADS 5
 - Infiltration neurovaskuläres Bündel cT3a
 - Infiltration Samenblasen cT3b (nicht erkannt)
- MRT Fusionsbiopsie 2/17:
 - Intermediäres Risiko G17 – OP/Rx empfohlen
- RPE da Vinci 4/17:
 - R1 Resektion
 - Gleason 4+5=9
 - Breit Kapselinf., bilat Samenblaseninf.
 - pT3b pN1 cM0 R1
- PSMA-PET/CT 6/17:
 - 4 bis 1,5 cm LK Meta

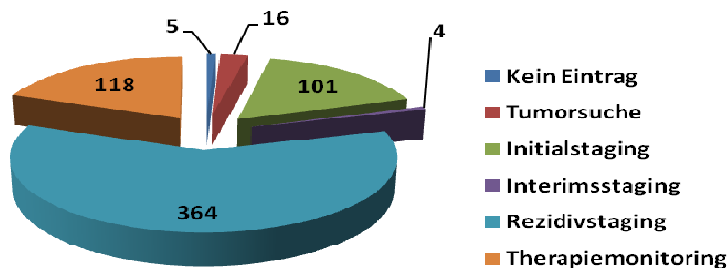


M-Staging

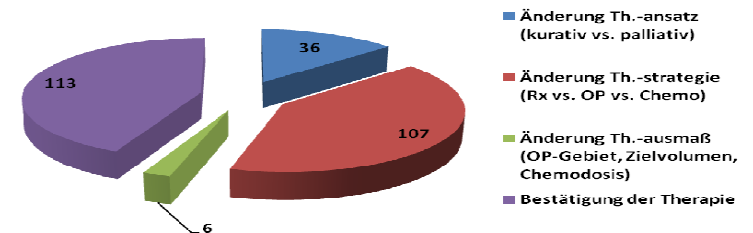
- Abuzallouf 2004 Skelettszintigraphisch nachweisbare Knochenmetastasen in Abhängigkeit vom PSA-Spiegel:
- G1>7 28% Skelettmetastasen
- T3/4 47% Skelettmetastasen
- >50% Therapieänderung durch PSMA-PET/CT (Shakespeare 2015)

- PSA <10 ng/ml: 2,3 % (1,7-3,0 %)
- PSA 10-19,9 ng/ml: 6 % (4,6-7,6 %)
- PSA 20-49,9 ng/ml: 15,9 % (12,9-19,2 %)
- PSA 50-99,9 ng/ml: 39,2 % (29,0-41,8 %)
- PSA >100 ng/ml: 74,9 % (70,8-78,7 %)

Indikation n=604 Untersuchungen

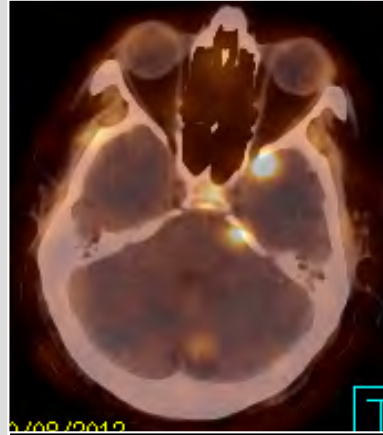


Therapieentscheidung (n=262 Untersuchungen)

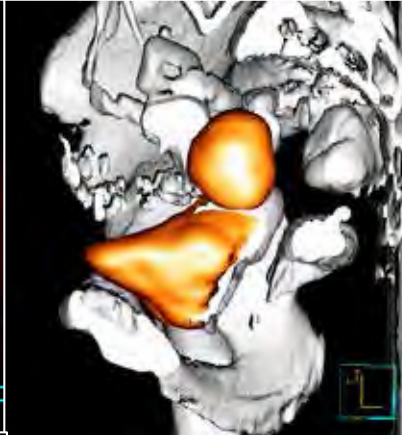


Metastasenlokalisation

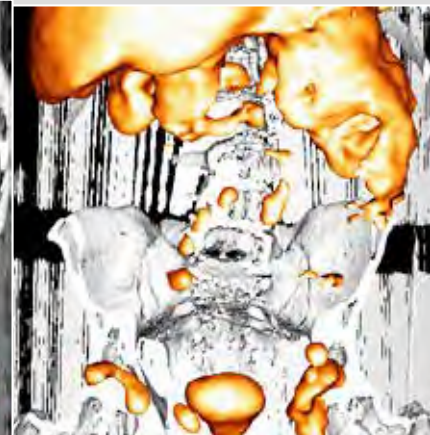
PSA 22 Meningeosis carc



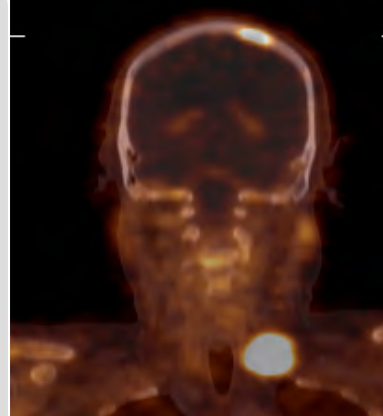
PSA 8 LK



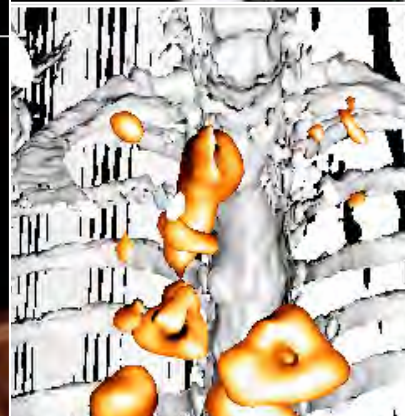
PSA 8,3 LK und oss



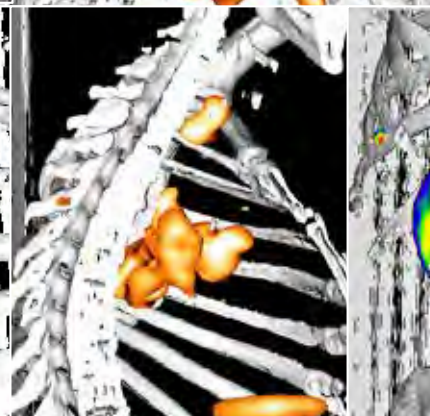
PSA 22 cerebelläre Meta



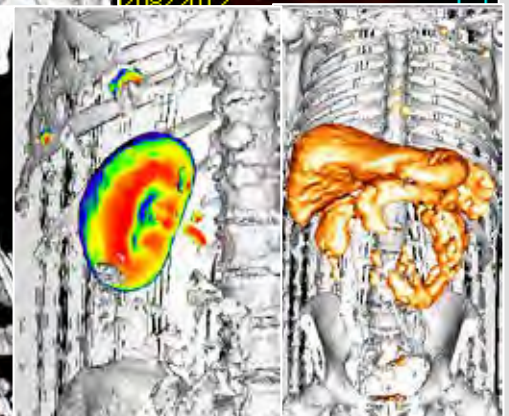
PSA 19 LK Virchow + Kalotte



PSA 20 mediast. LK



PSA 200 mediast. LK



PSA 1,3 Lebermeta

PSA 1,3 LK

ESIO Bildgebung Prostata

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

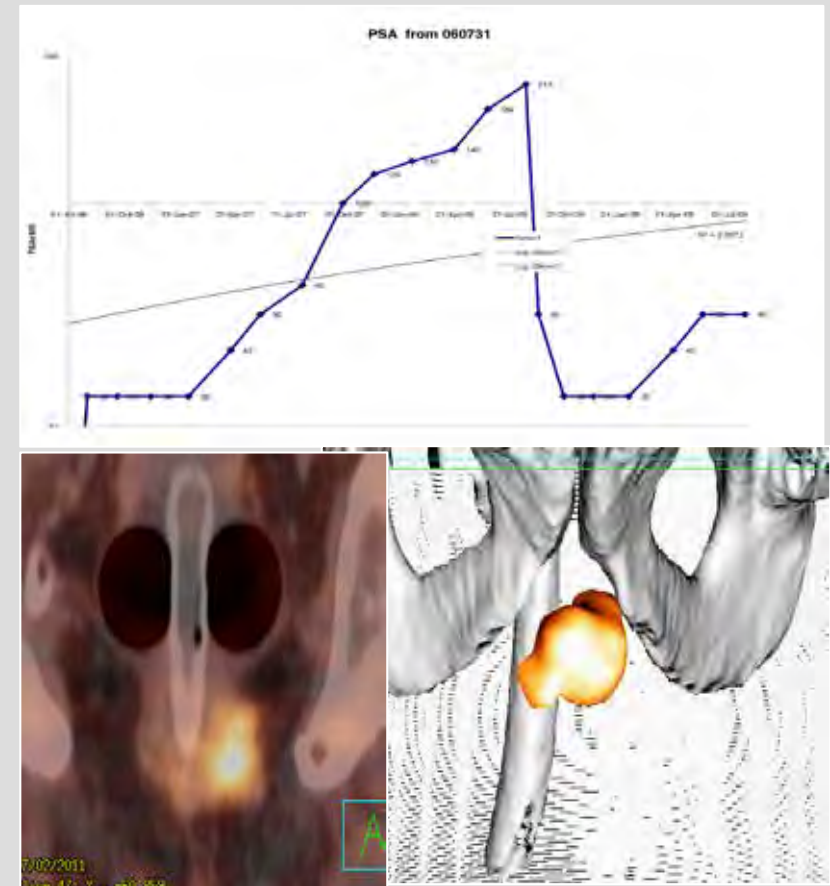
7. September 2017

Rezidivstaging



Biochemisches Rezidiv

- Nach rad. Prostatektomie 15-30% biochemisches Rezidiv
- Definition
 - PSA-Anstieg auf $> 0,2$ ng/ml über NADIR in drei Messungen
- Risikofaktoren: iPSA >15 , pT3, Gl8
- PSA-Verdopplungszeit <3 Mon, Gl >8 sprechen für systemische Manifestation
- PSA $<0,5$ ng/ml nach radikaler Prostatektomie
 - Keine Bildgebung
 - Salvage Radiatio der Prostata-Loge
- PSA $>0,5$ ng/ml
 - PSMA-PET/CT für systemische Manifestation
 - Ggf. mpMRT für Lokalbefund



Freedland 2005
Pound 1999
Mottet 2015

Lokalrezidiv

Autor	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Kitajima 2015	T2 MRT	48-61 %	52-82 %
Cirillo	DCE-MRT	84-88 %	89-100 %
Kitajima 2015	DWI-MRT	25-29 %	
Brogsitter 2013	Cholin- PET/CT	55-96 %	36-100 %

Detektionsraten im PET/CT

Autor	Tracer	PSA <1	PSA 1-2	PSA 2-4	PSA 4-6	PSA >6
Chondrogiannis 2013	F18 Cholin		54,5%	81%	89%	100%
Krause	C11- Cholin	36%		73%		
Eiber 2015	Ga68 PSMA	72,7%	96,8%	96,8%		
Eigene Ergebnisse 2014	F18 Cholin	45%	88,3%	89,6%	91,4%	

Therapiekontrolle kastrationsresistentes PCA



Kastrationsresistentes PCA

- Definition: PSA-Anstieg trotz Hormonsuppression
- Zunehmende Aggressivität und Entdifferenzierung
- Hohe PSMA-Affinität
- Schlechte Korrelation zwischen PSA und Tumormasse

PSA 150



PSA 0,4



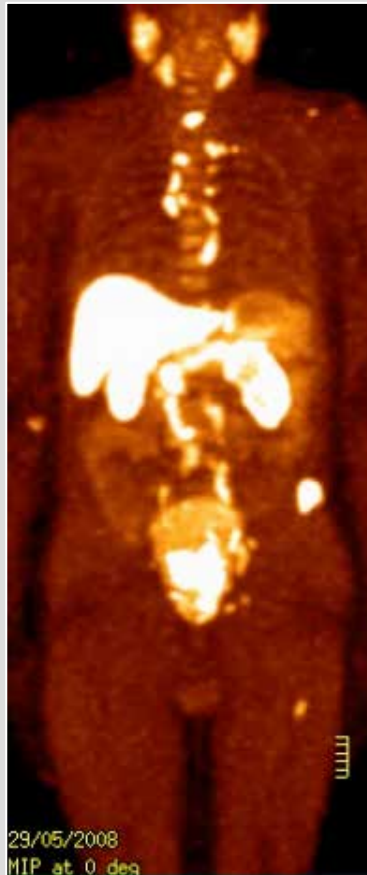
Beispiel Therapiemonitoring

Initial

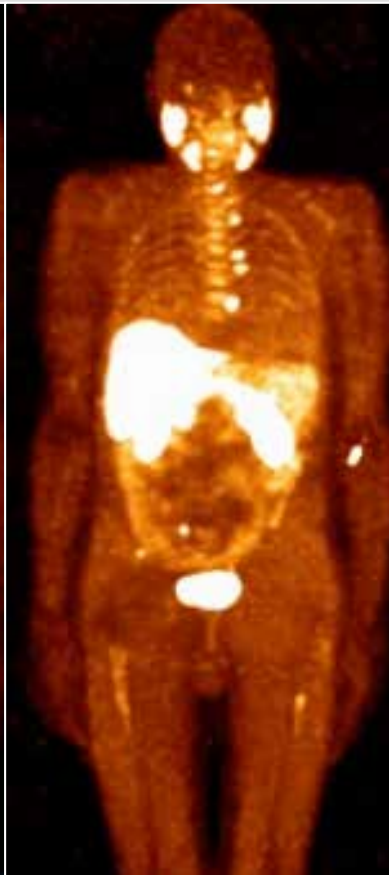
ADT

ADT und Casodex

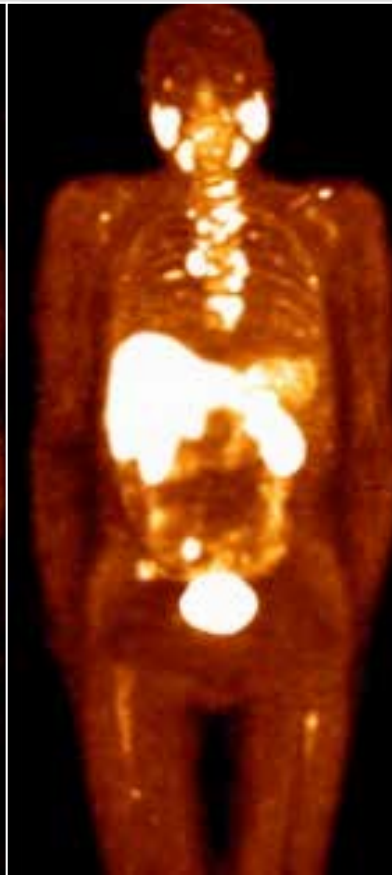
Taxol



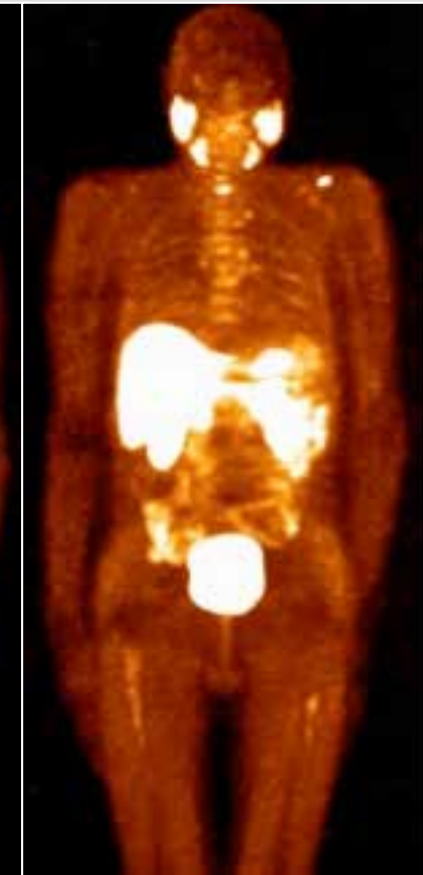
02 2008 PSA 110



11 2008 PSA 0,4

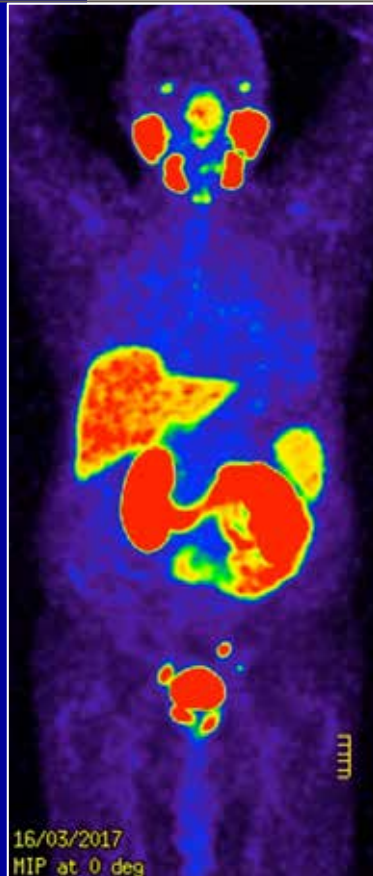


02 2009 PSA 29

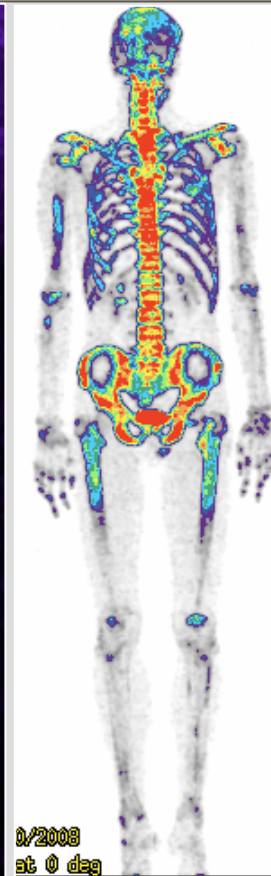


04 2009 PSA 5

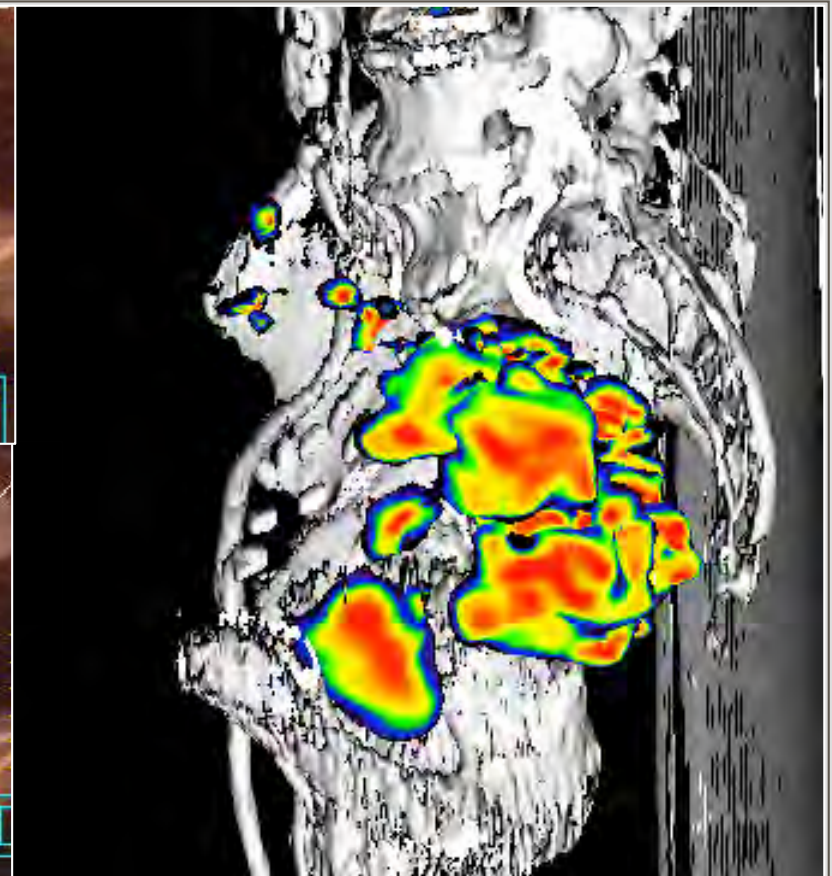
Molekulare Bildgebung



MA Galvanotheerapie F18 Fluorid Superscan



PSA1,4 FEC vs FDG



ESIO Bildgebung Prostata

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

7. September 2017

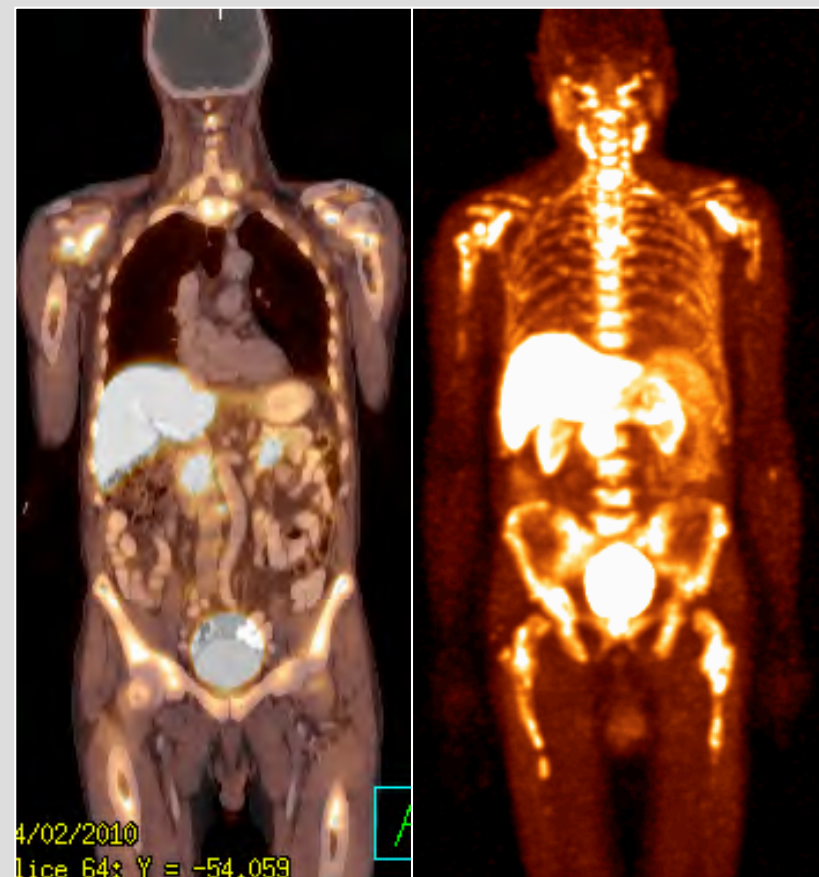
Nuklearmedizinische Therapie



Xofigo® Alpharadin Ra-223 Dichlorid



- Zulassungsstudie ALSYMPCA
 - Gesichertes kastrationsresistentes crPCA
 - ≥ 2 Knochenmetastasen (knochenstoffwechselaktiv)
 - KEINE viszerale Metastasen (KM-CT)
 - Keine LK Meta $> 3\text{cm}$
- Verlängert Gesamtüberleben signifikant um 3,6 Monate
- Verlängert Zeit bis symptomatisches skelettbezogenes Ereignis signifikant um 5,8 Monate
- Ca Analogon, wird in osteoblastische Metastasen eingebaut
 - cave rein lytische Metastasen
 - Skelettszinti bzw. F18-PET erforderlich)
- 6 Injektionen im Abstand von vier Wochen
- In D nur stationär (fäkale Ausscheidung, Inkorporationsüberwachung)
- Therapiekosten ca. 36 TEUR bei 6 Applikationen
- Kombination mit Bisphosphonat
- Knochenmarkreserve wird nicht wesentlich eingeschränkt



PSA 1700

ESIO Bildgebung Prostata

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

7. September 2017

PSMA rezeptorvermittelte Therapie

- Keine eigene Medikamentenzulassung
- Indikation: Fehlendes Ansprechen auf Hormonrezeptorthherapie und/oder Chemotherapie
- Positiver PSMA-Rezeptorstatus in der PET/CT
- Viszerale Metastasen KEINE Kontraindikation
- Aktuelle Studie Heck 2016 n=22
 - 4 Zyklen alle 8 Wochen
 - 3,7-7,4 GBq Lu-177 PSMA
 - PSA-Absinken um 30% bei 10/18 Pat, um 50% bei 6/18 und 90% bei 2/18 Pat
 - Komplette Remission nach RECIST 1.1 bei 5%
 - KEINE auffällige Verschlechterung der Nierenfunktion
 - Stable disease bei 63% und Progress bei 32%



PSA 263 LK- und Lungenmeta

Heck et al.: Urol 2016

Take home points

- Die multiparametrische MRT hilft klinisch relevante Prostatacarcinome zu identifizieren.
- Die von der mpMRT übersehenen Prostatacarcinome (ca. 10%) gehören der Niedrigrisikogruppe an.
- Die Standard-TRUS-Biopsie übersieht fast die Hälfte der crPCA und unterschätzt den Gleason Score ebenfalls in fast der Hälfte der Fälle.
- Die mpMRT hilft beim initialen T-Staging und die PSMA-PET/CT beim N- und M-Staging in der Hochrisikosituation.
- Die Lokalisationsdiagnostik des biochemischen Rezidives ist die Domäne der PET/CT, aktuell mit PSMA.
- Die PET/CT kann mit den diversen Tracern biologische Informationen über Glucosestoffwechsel, Proliferation, neuroendokrine Differenzierung, Membranstoffwechsel, Knochenstoffwechsel etc. in vivo darstellen.
- Mit der Ra223-Alphastrahlertherapie und der PRRT mit PSMA stehen zwei wertvolle nuklearmedizinische Therapieverfahren bei „austherapierten“ Patienten zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Das Team der
Praxis im KölnTriangle