

mpMRT und PET/CT der Prostata

Früherkennung und Ausbreitungsdiagnostik des Prostatacarcinoms mittels multiparametrischer MRT und PSMA- PET/CT

Dr. Jonas Müller-Hübenthal

Praxis im KölnTriangle

Ottoplatz 1

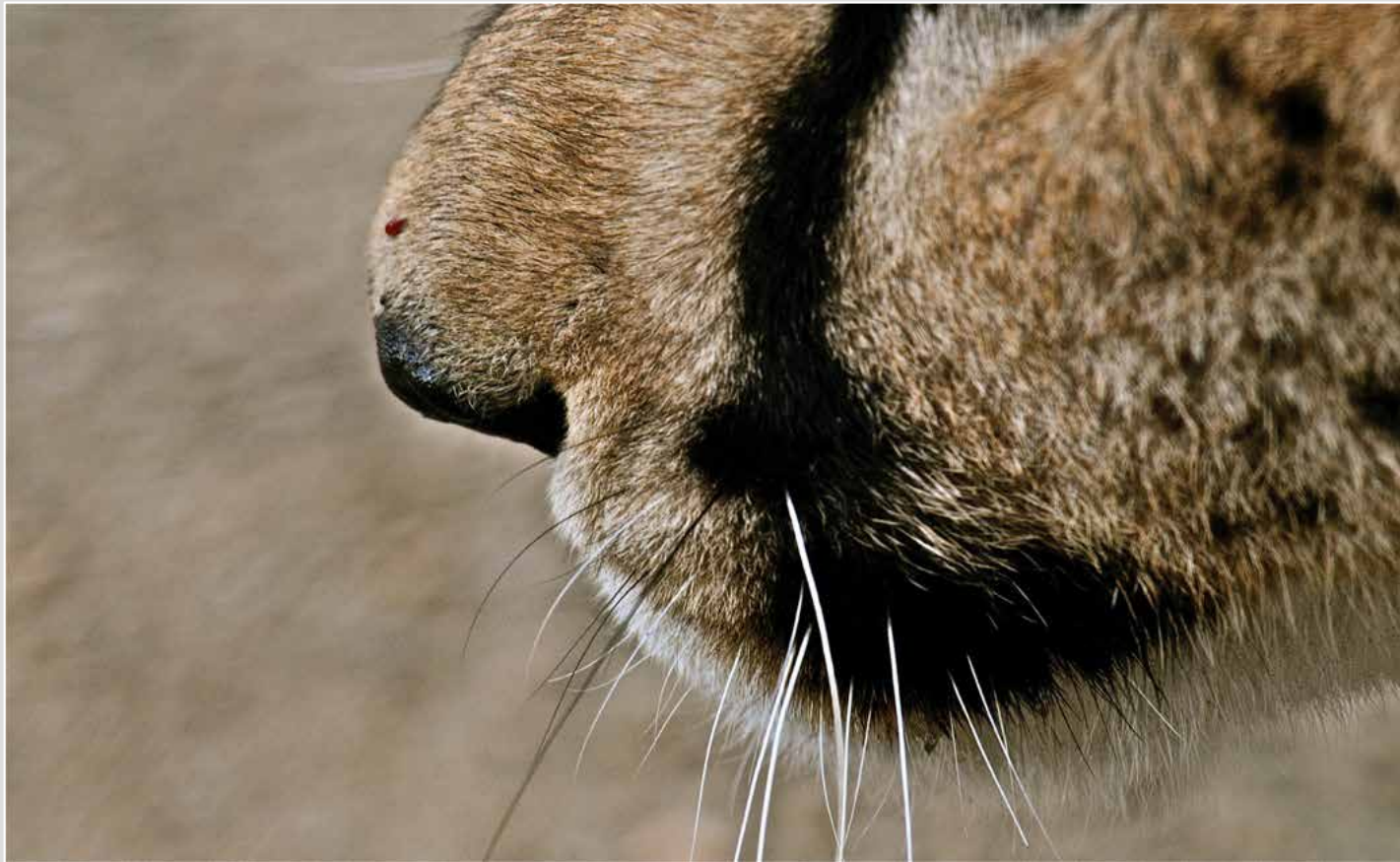
50679 Köln

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

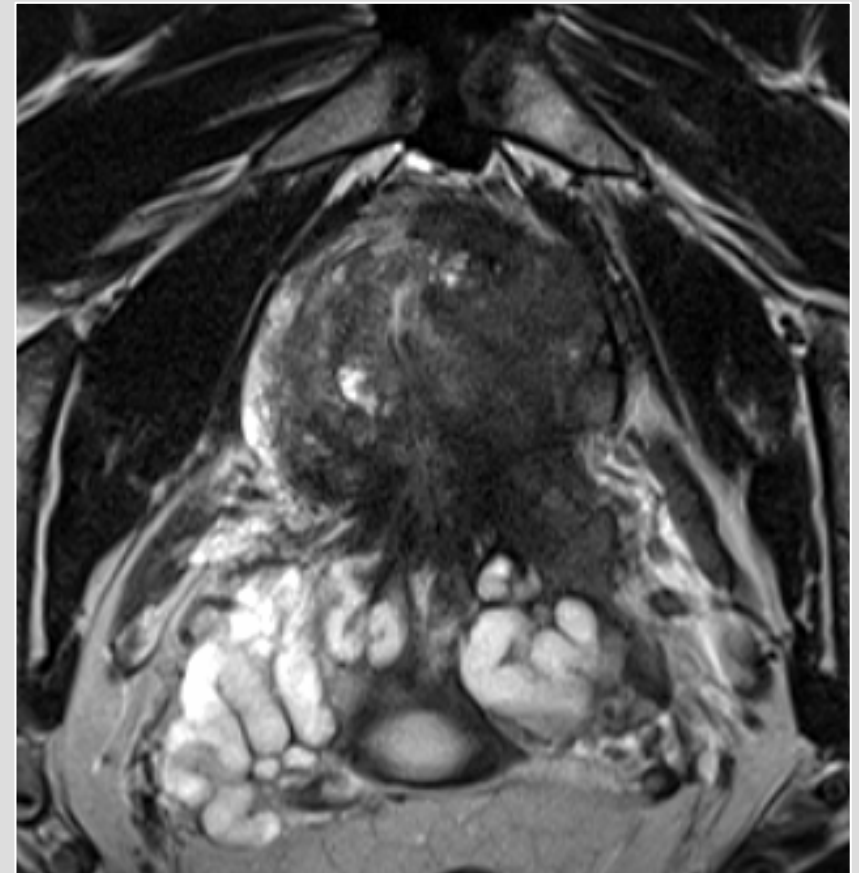


Früherkennung = mpMRT@3T



Fakten zur Früherkennung

- Hohe Inzidenz (65.000), geringe Mortalität (12.000): klinisch relevantes PCA (crPCA)
- PSA-screening 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 (<25%)
- 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

PSA-Wert und Tumorstwahrscheinlichkeit

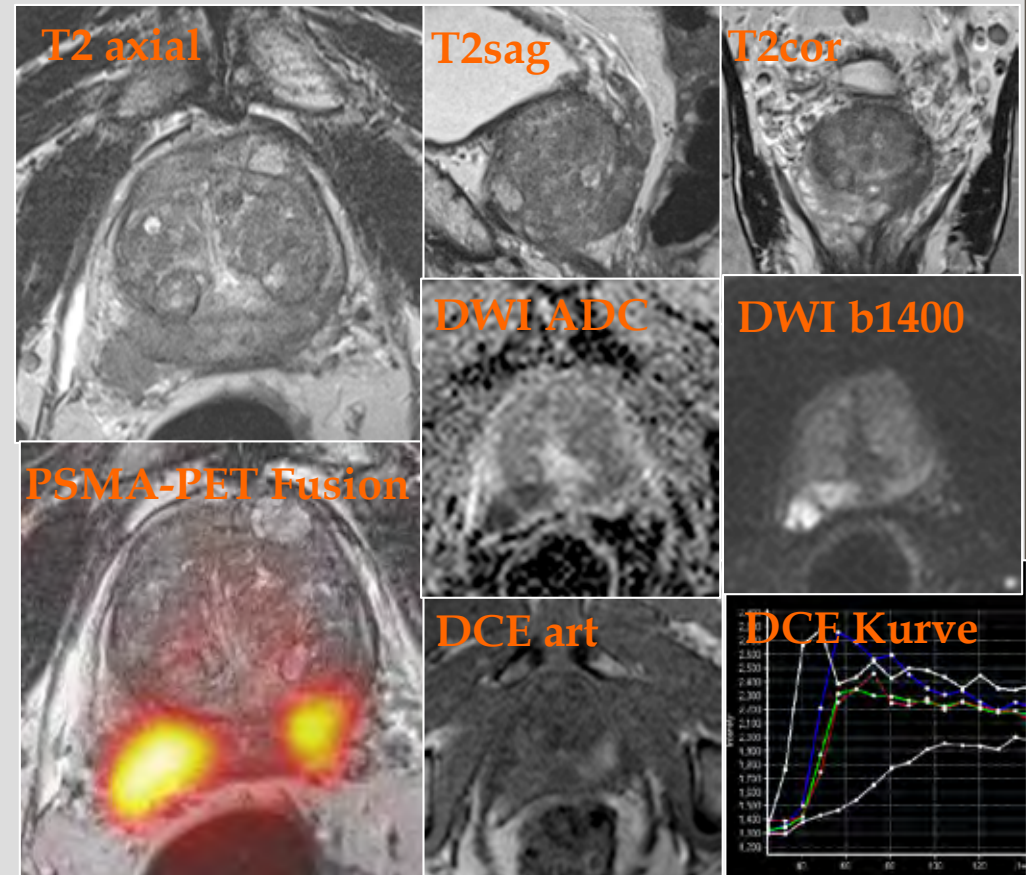
Tabelle 4: Übersicht der in Lilja et al. 2011 ermittelten Risiken und von den Autoren der Studie vorgeschlagenen Kontrollintervallen

Perzentile	PSA (ng/ml)	Absolutes Risiko in % für Diagnose eines PCa (KI)	Absolutes Risiko für Diagnose eines fortgeschrittenen PCa (KI)	Risikogruppe	Kontrollintervall
90	1,46	18 (17-20)	6,1 (5,5-6,8)	Hohes Risiko	1-2 Jahre
80	1,07	14 (13-14)	4,2 (3,8-4,5)		
75	0,95	12 (12-13)	3,6 (3,3-3,9)	Mittleres Risiko	Max. 4 Jahre
67	0,83	11 (10-11)	3,0 (2,7-3,3)		
50	0,63	7,7 (6,9-8,4)	2,1 (1,8-2,4)	Geringes Risiko	5-10 Jahre
25	0,42	4,7 (3,7-5,5)	1,2 (0,8-1,6)		
10	0,28	2,5 (1,2-3,7)	0,6 (0,2-1,1)		

mpMRT was ist das?

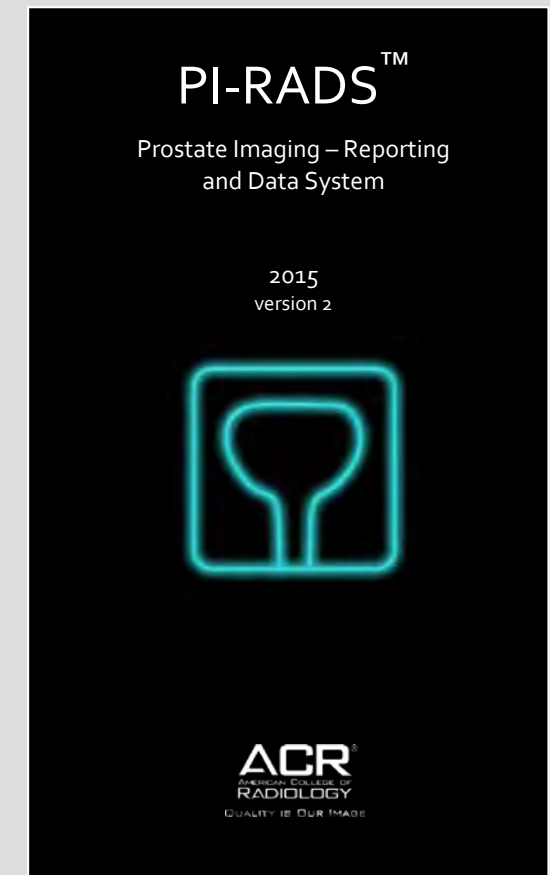
■ Multiparametrische MRT der Prostata

- 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

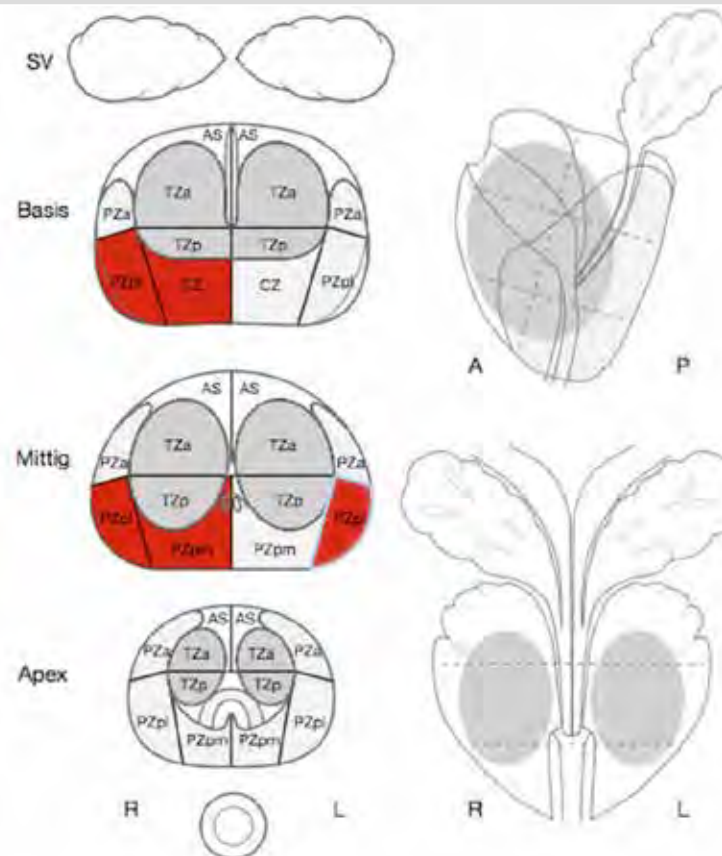
2. PI-RADS Assessment for T2W

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

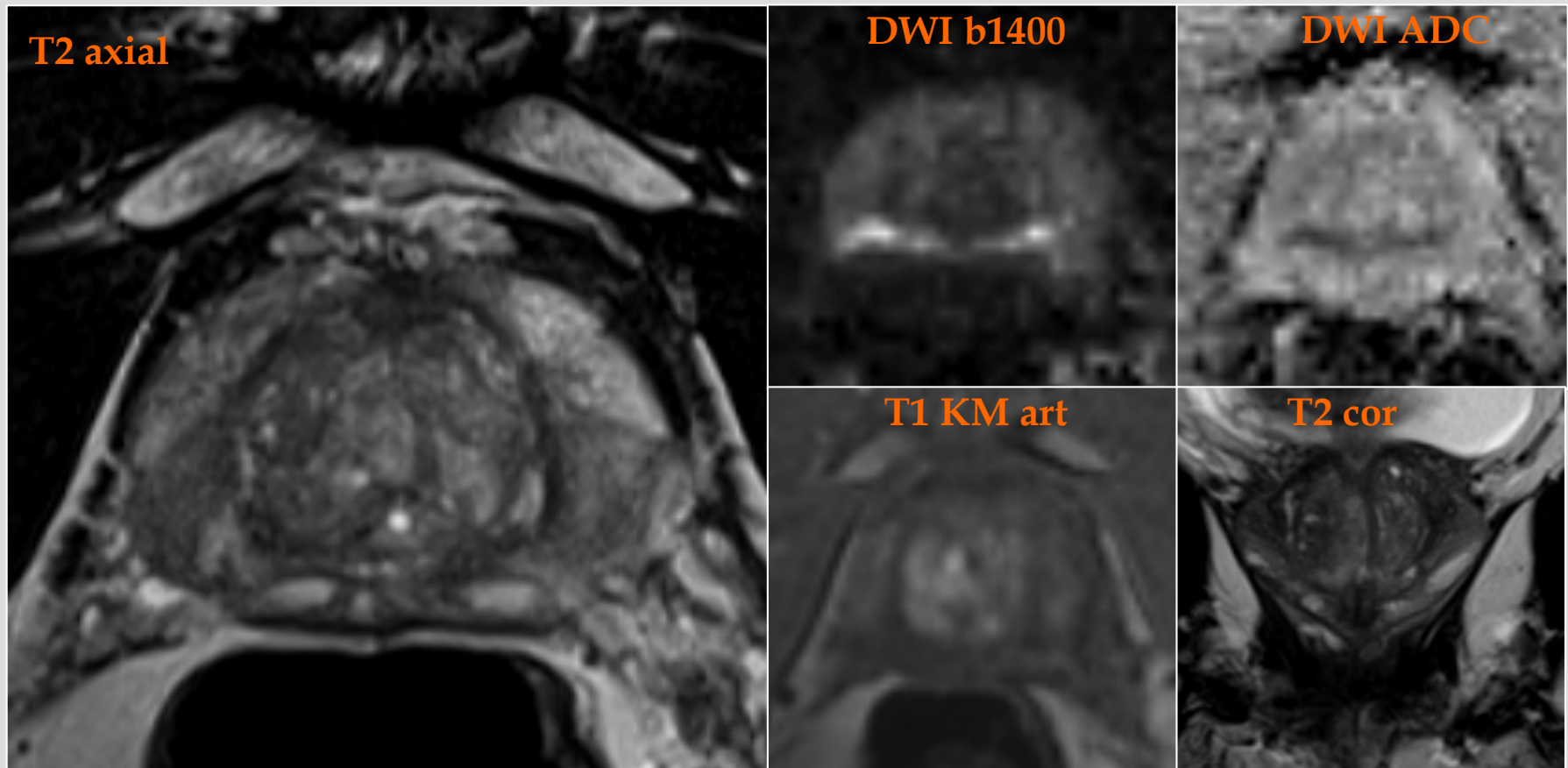
* "Any" indicates 1-5

SHG Prostatakrebs Köln Süd

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

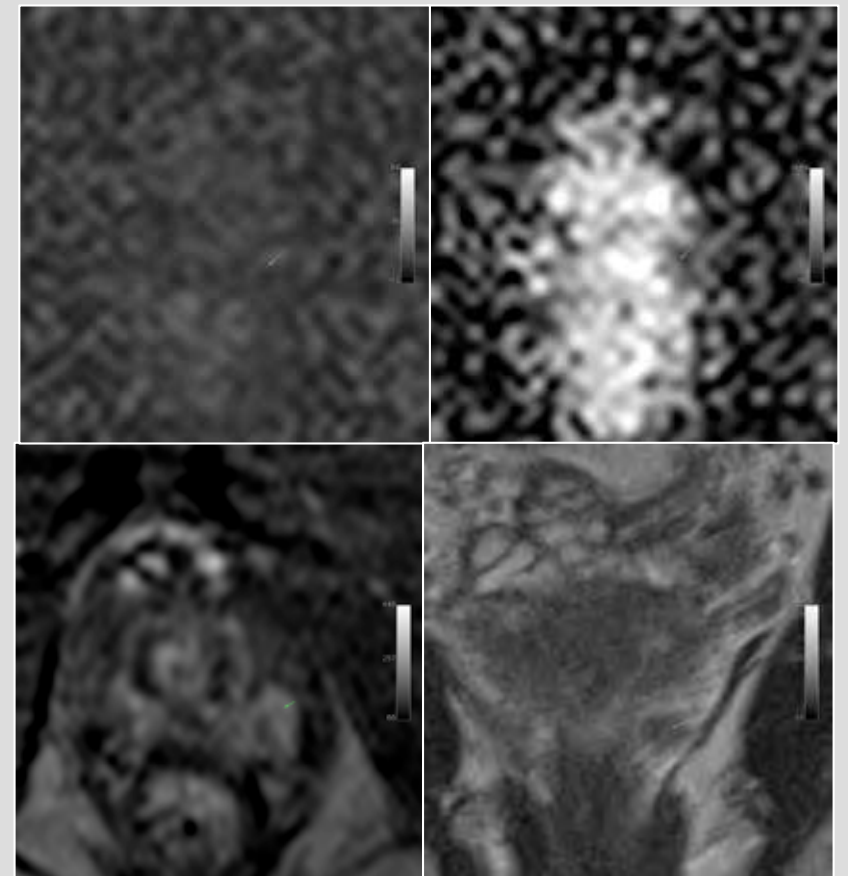
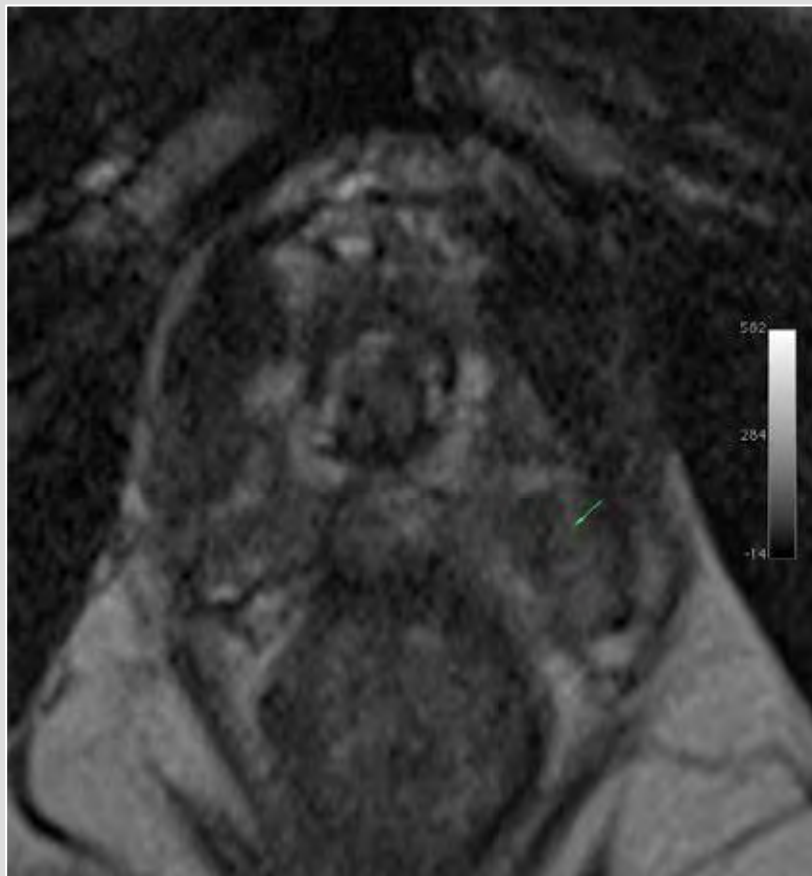
18. Oktober 2017

Bildbeispiel PIRADS 3

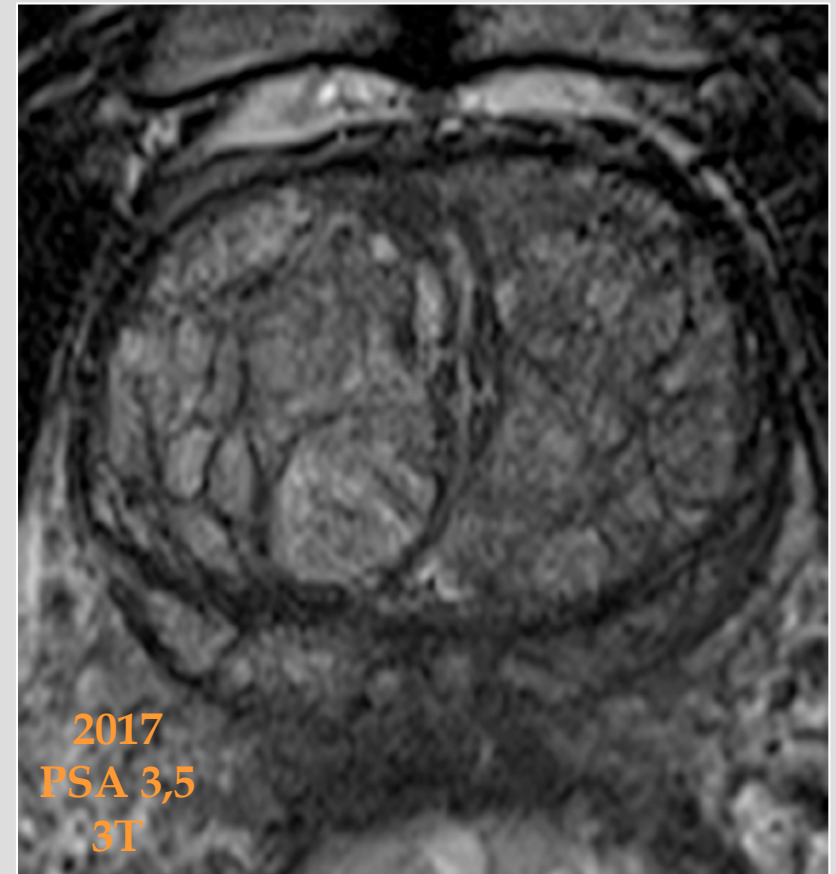
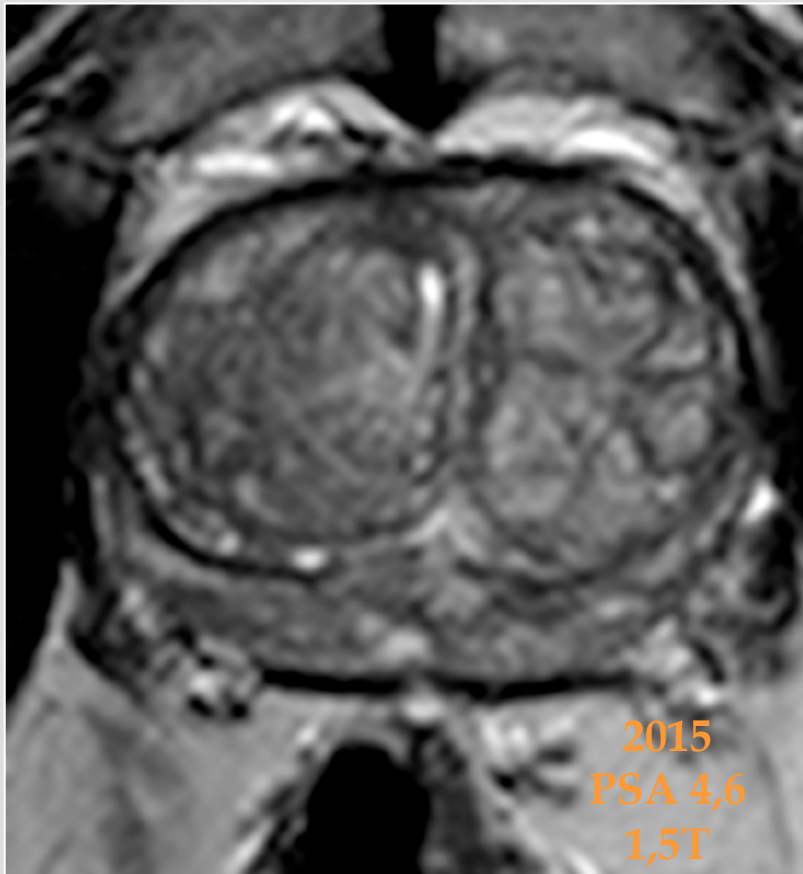


PSA 4,28 ng/ml Biopsie: Gleason 3+4=7a

PIRADS 4 V.a. Prostatitis PSA 8,72

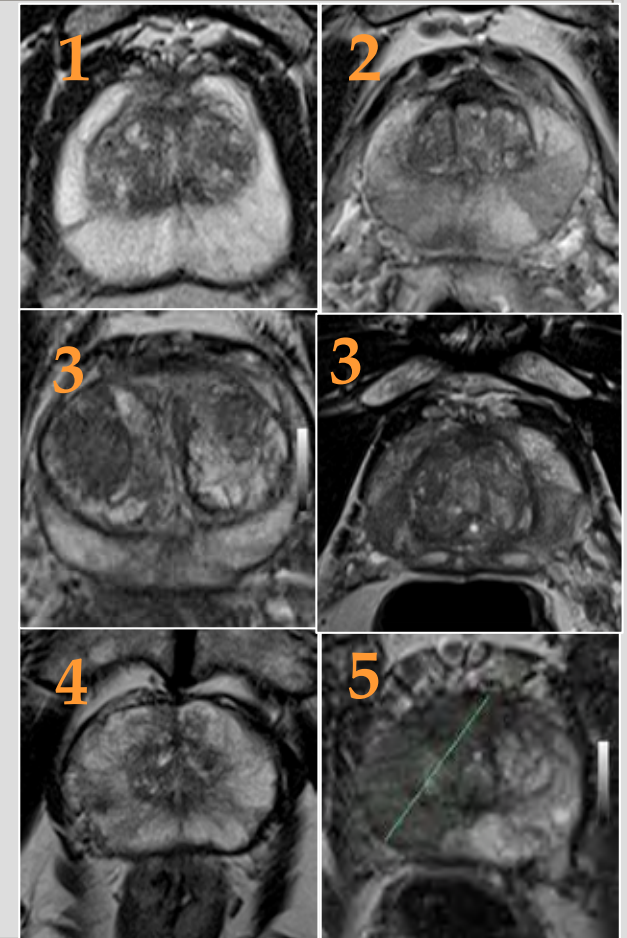


Adenomatöse Hyperplasie 1,5T vs 3T



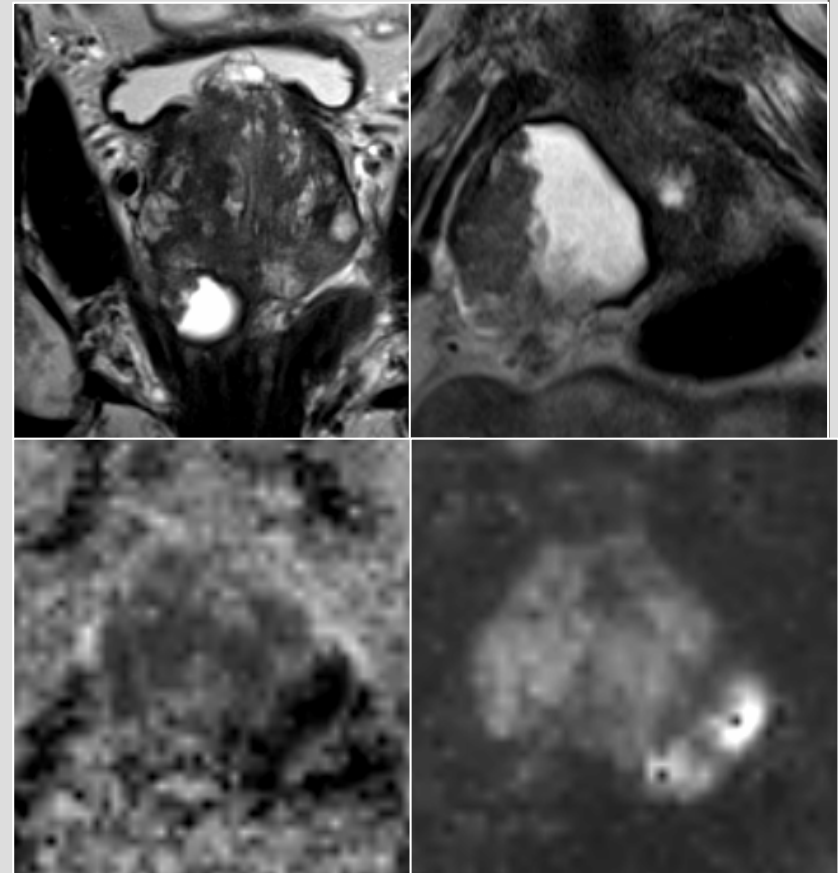
Und was heißt das jetzt?

- 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



PROMIS Studie The Lancet 2017

- Goldstandard: was ist ein klinisch relevantes Carcinom (crPCA)?
 - **GI 4+3=7b oder core length>6mm**
 - GI 3+3, TV> 1,3ml
 - GI 3+4 TV>0,55ml
- TRUS Biopsie erkennt 48% crPCA
- FTB MR-gestützte fusion targeted biopsy erkennt 97% der crPCA
- Einem Viertel der Männer könnte man die Biopsie ersparen



iPSA 60 GI4+3=7b

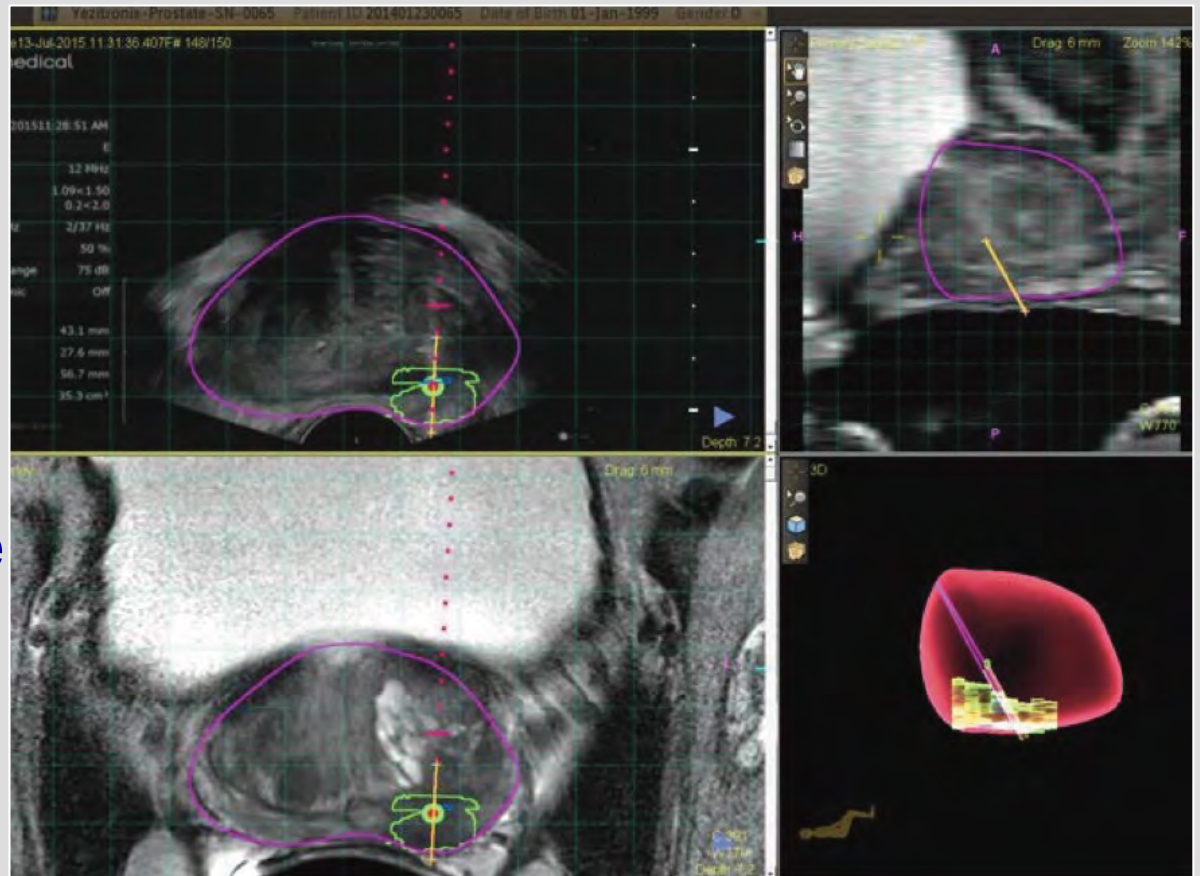
Standardbiopsie 12-fach TRUS (aktuelle S3 Leitlinie)

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

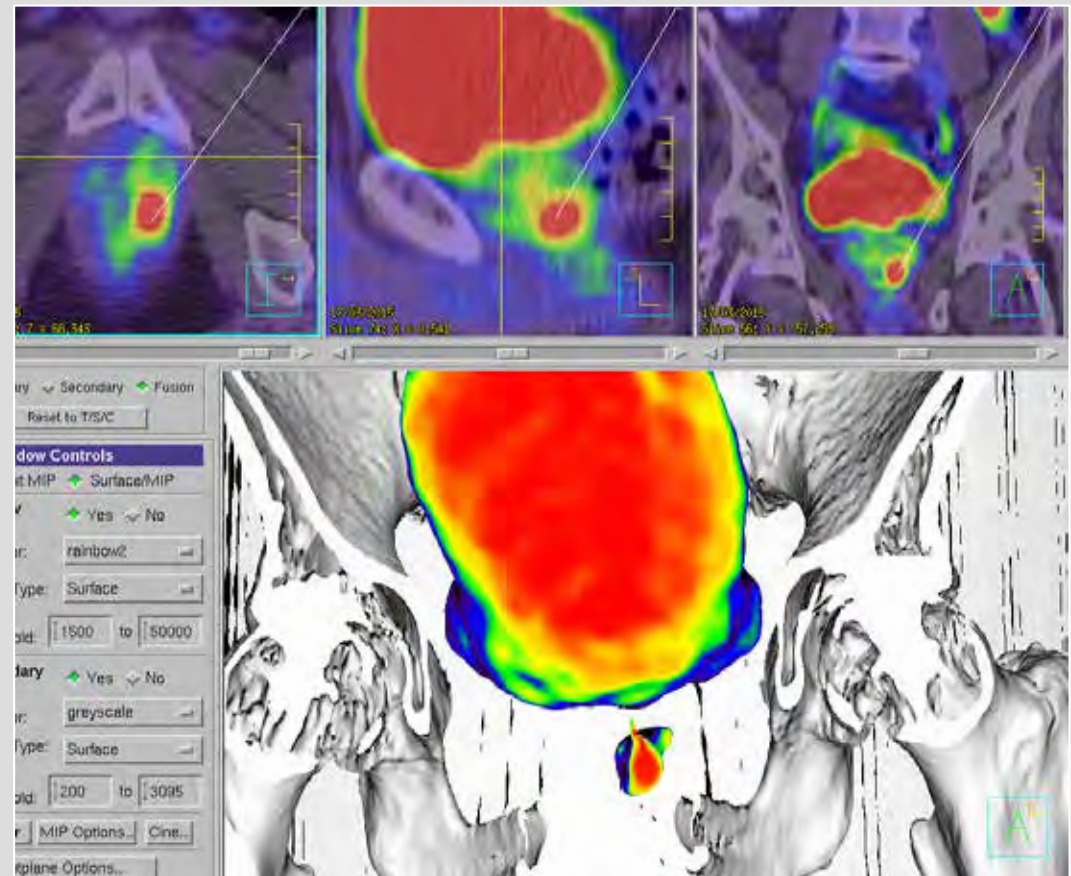


Schoots et al, EUR Urol 2015, Review
Roethke et al, World J Urol 2012
Moore EUR Urol 2013
Siddiqui EUR Urol 2013, JAMA 2015
Puech Radiology 2013 prospective multicenter study

Valerio EUR Urol 2015 Review

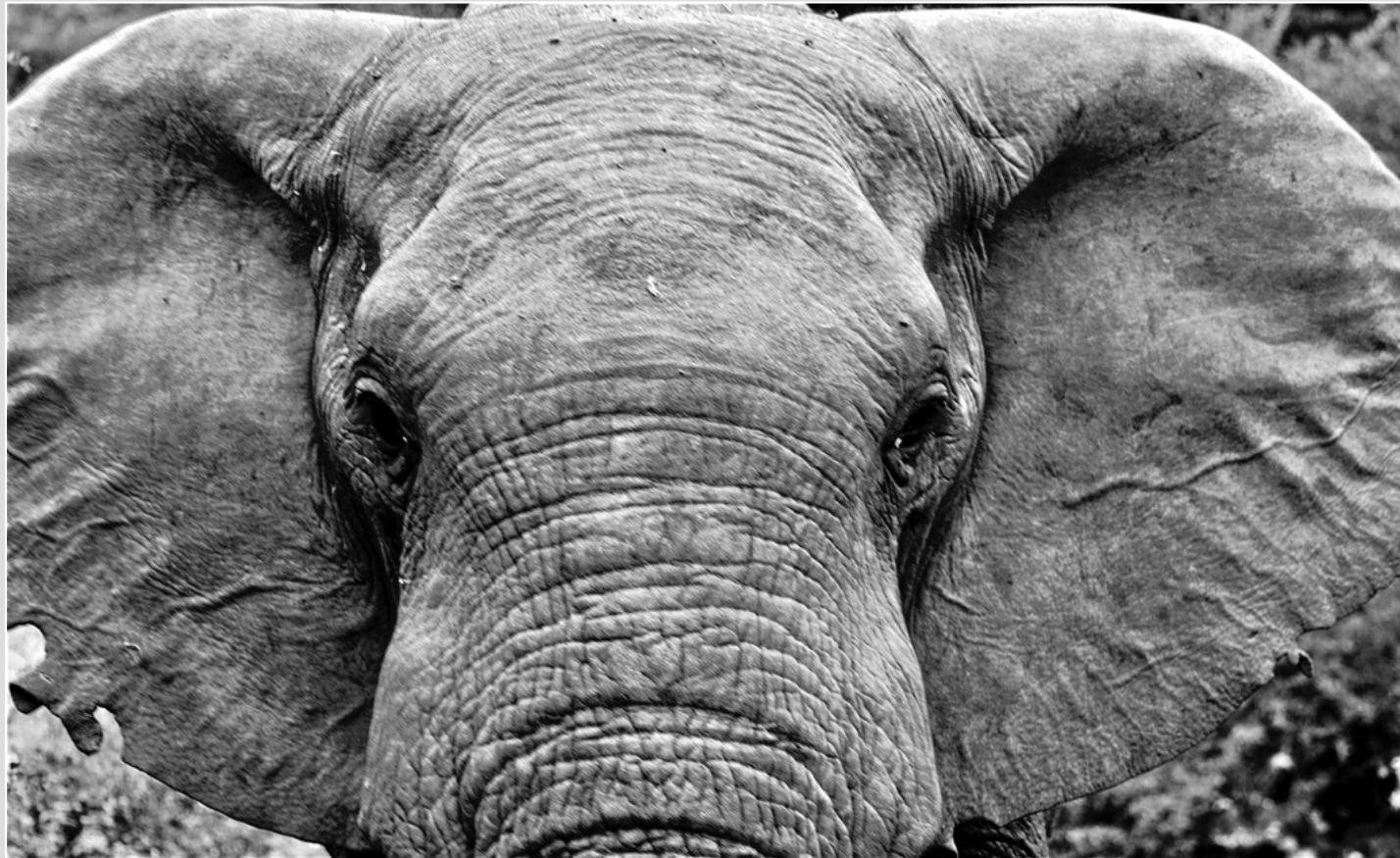
PET/CT in der Früherkennung

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



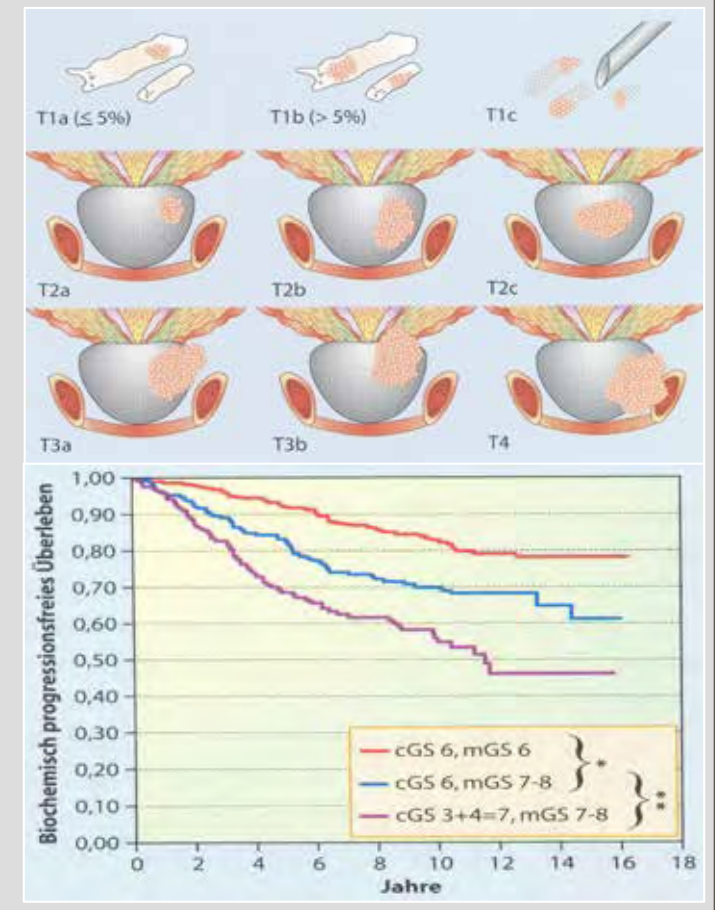
Eiber et al. EUR Urol 2016

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

SHG Prostatakrebs Köln Süd

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

18. Oktober 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

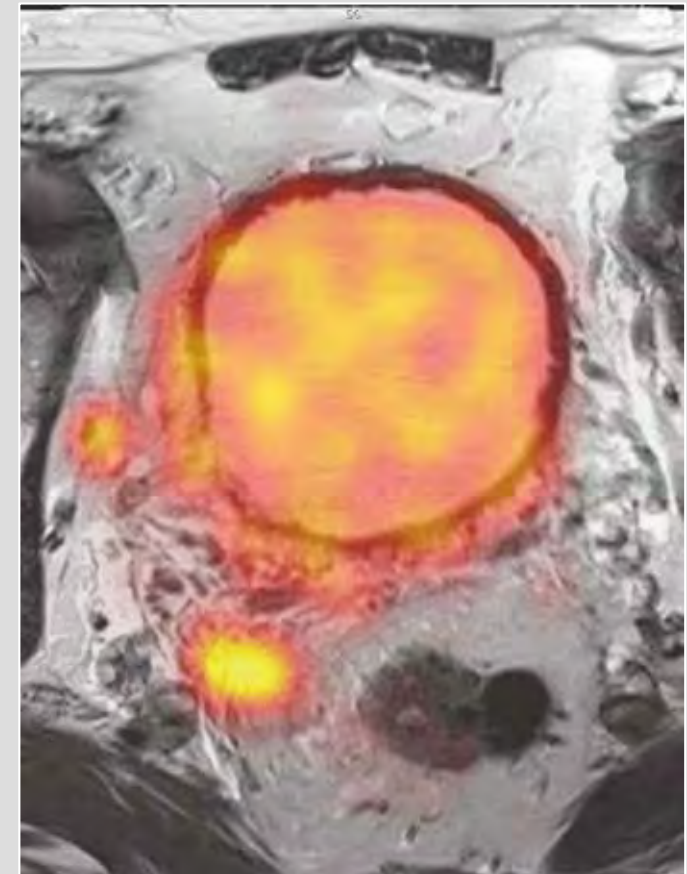
- mpMRT / DCE

■ Regionale LK Metastasen

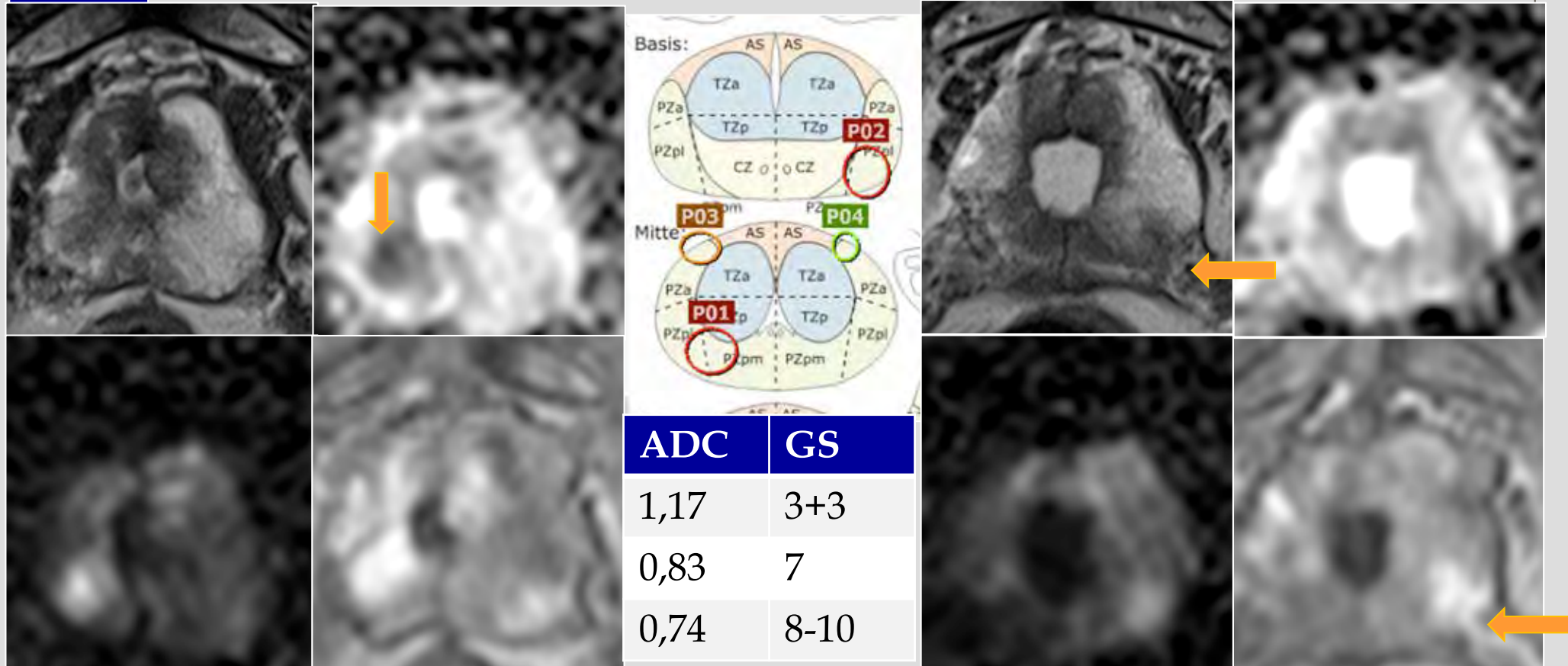
- Lymphadenektomie Goldstandard
- mpMRT
- MRT mit Fe Nanopartikeln
- **PSMA-PET/CT Sens 73,5% Spez 98,9%**

■ Fernmetastasen

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



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

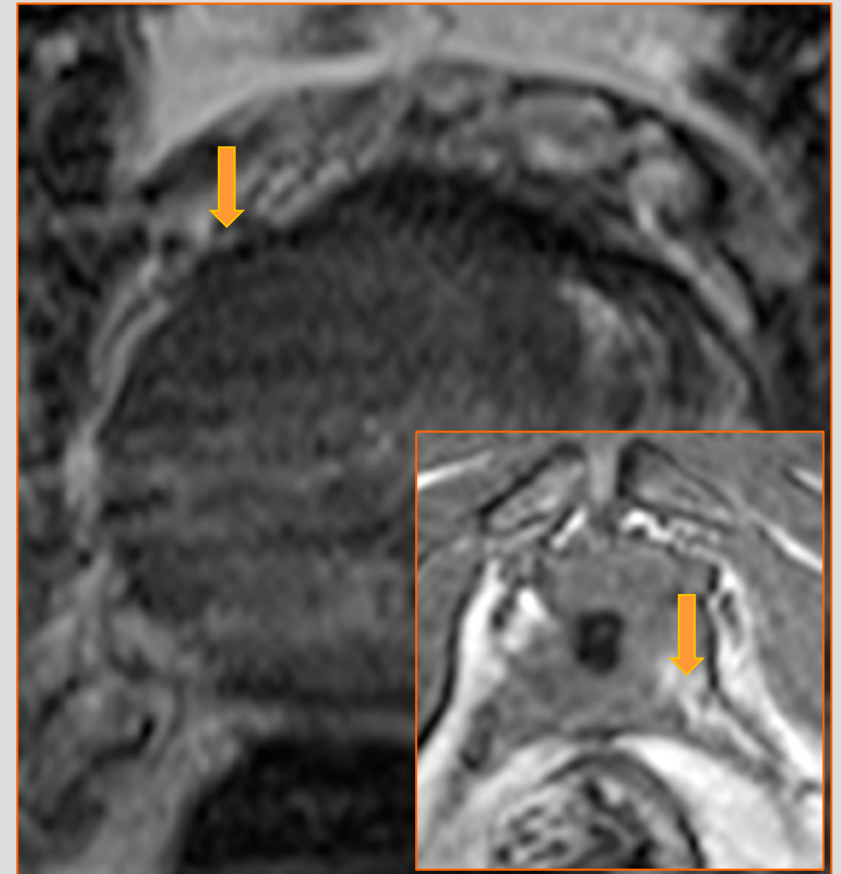


De Cobelli AJR 2015

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

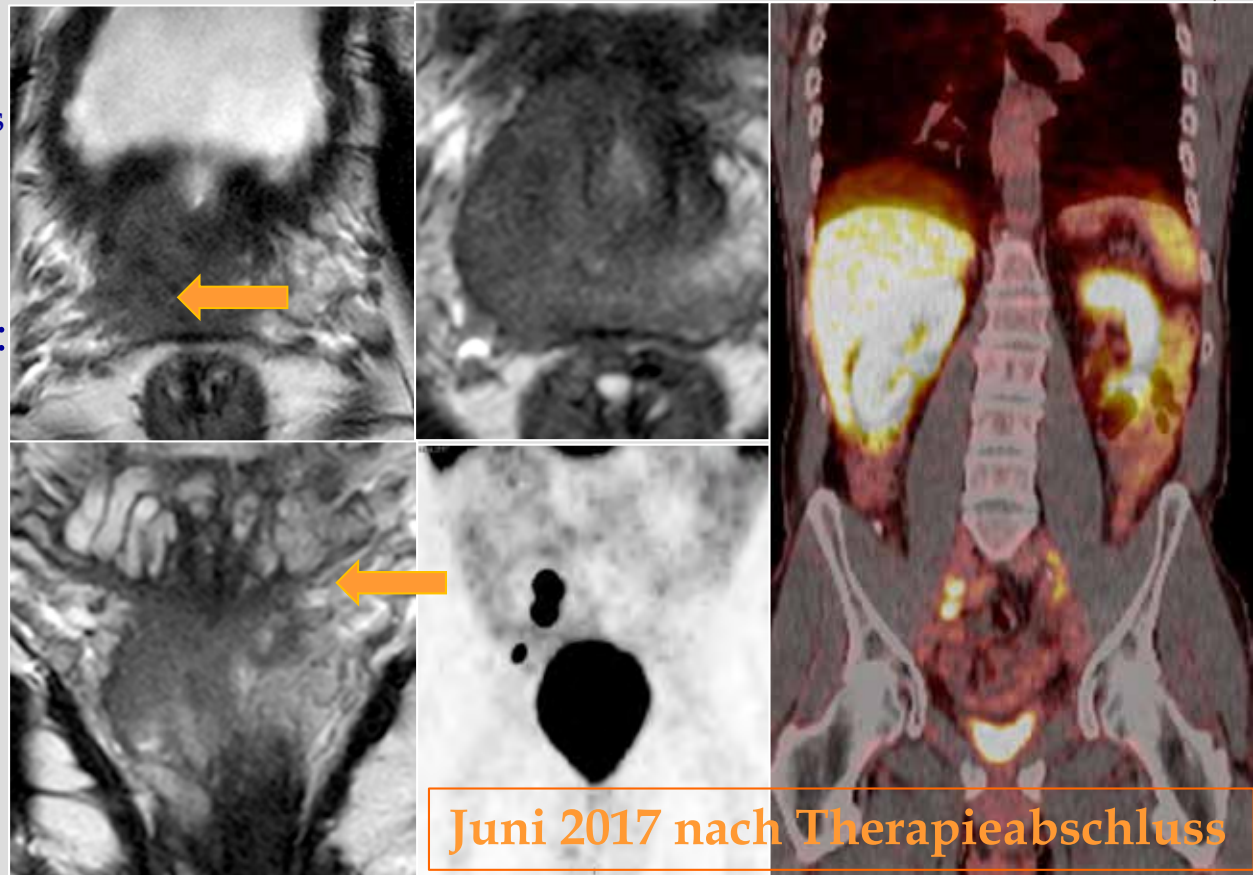
Autor	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Fortuin 2014	USPIO MRT	65-92%	93-98%
Heuschkel 2015	Cholin-PET/CT	49%	79-95%
Krause 2011	Cholin-PET/CT	61%	95%
Maurer 2015	PSMA-PET/CT	68%	99%

**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

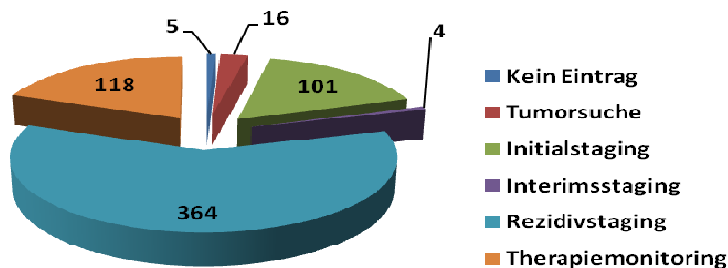


M-Staging

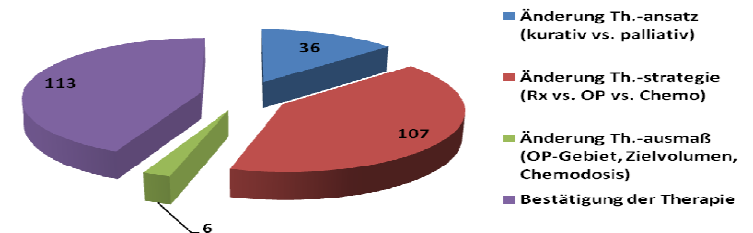
- Abuzallouf 2004 Skelettszintigraphisch nachweisbare Knochenmetastasen in Abhängigkeit vom PSA-Spiegel:
- G1>7 28% Skelettmetastasen
- T3/4 47% Skelettmetastasen
- >50% Therapieänderung durch PSMA-PET/CT (Shakespeare 2015)

- 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

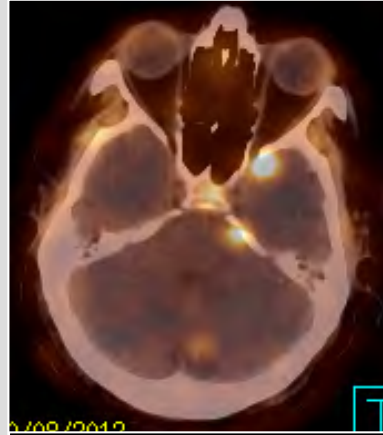


Therapieentscheidung (n=262 Untersuchungen)

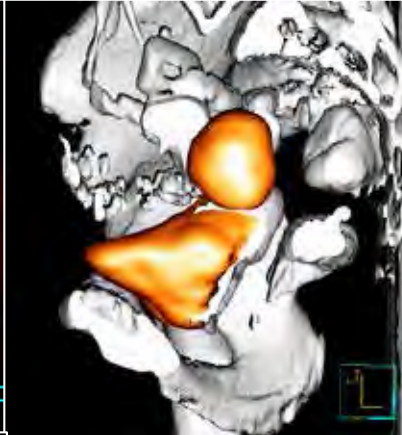


Metastasenlokalisation

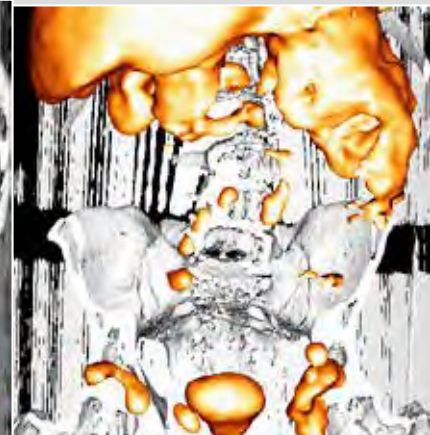
PSA 22 Meningeosis carc



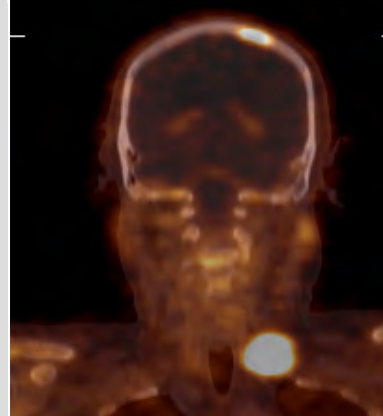
PSA 8 LK



PSA 8,3 LK und oss



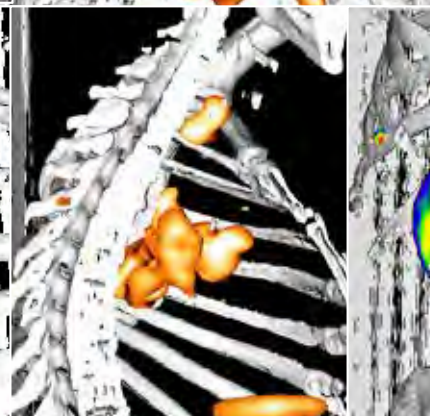
PSA 22 cerebelläre Meta



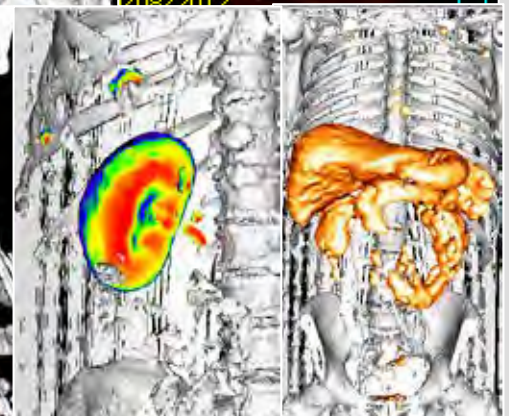
PSA 19 LK Virchow + Kalotte



PSA 20 mediast. LK



PSA 200 mediast. LK



PSA 1,3 Lebermeta

PSA 1,3 LK

SHG Prostatakrebs Köln Süd

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

18. Oktober 2017

Rezidivstaging



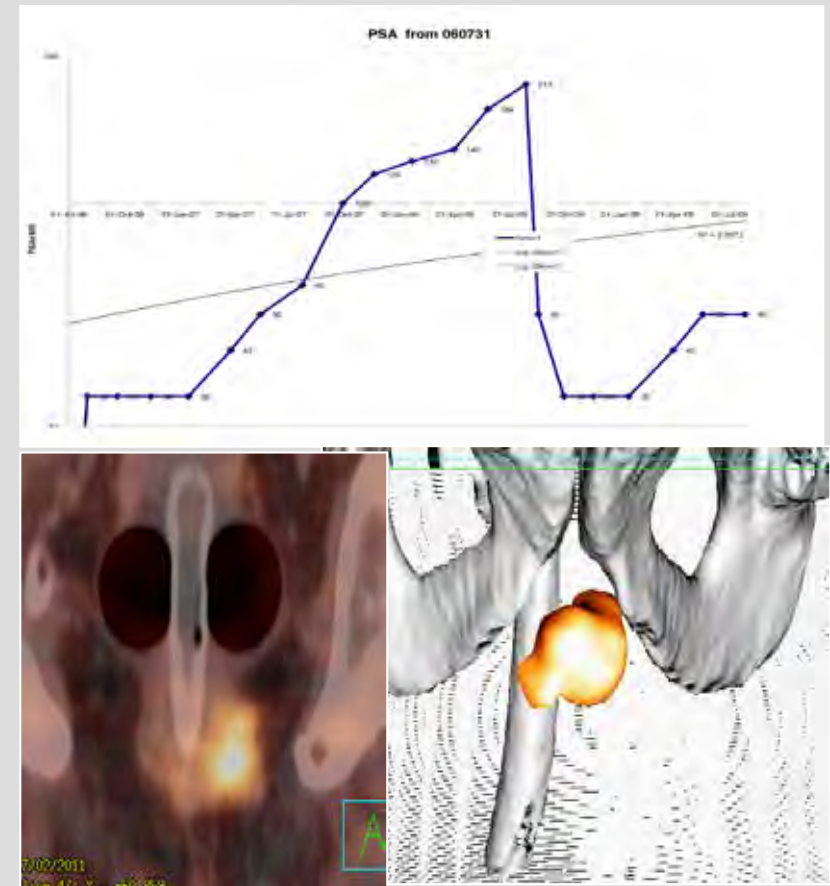
Was ist PET/CT?

- Positronenstrahler: F-18 und Ga-68
- Stoffwechselmarker oder Rezeptorenligand
- Dynamische und statische Aufnahmen des Beckens, Ganzkörperaufnahmen, ggf. Spätaufnahmen, CT mit KM
- Untersuchungsdauer: 3-5h
- § 13 Abs. 2 AMG
- Radiopharmaka:
 - F18-FDG Glucose
 - F18-FEC/FMC Cholin
 - F18-Dihydrotestosteron
 - C11-Acetat
 - Ga68-DOTATOC
 - Ga68-PSMA



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

SHG Prostatakrebs Köln Süd

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

18. Oktober 2017

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

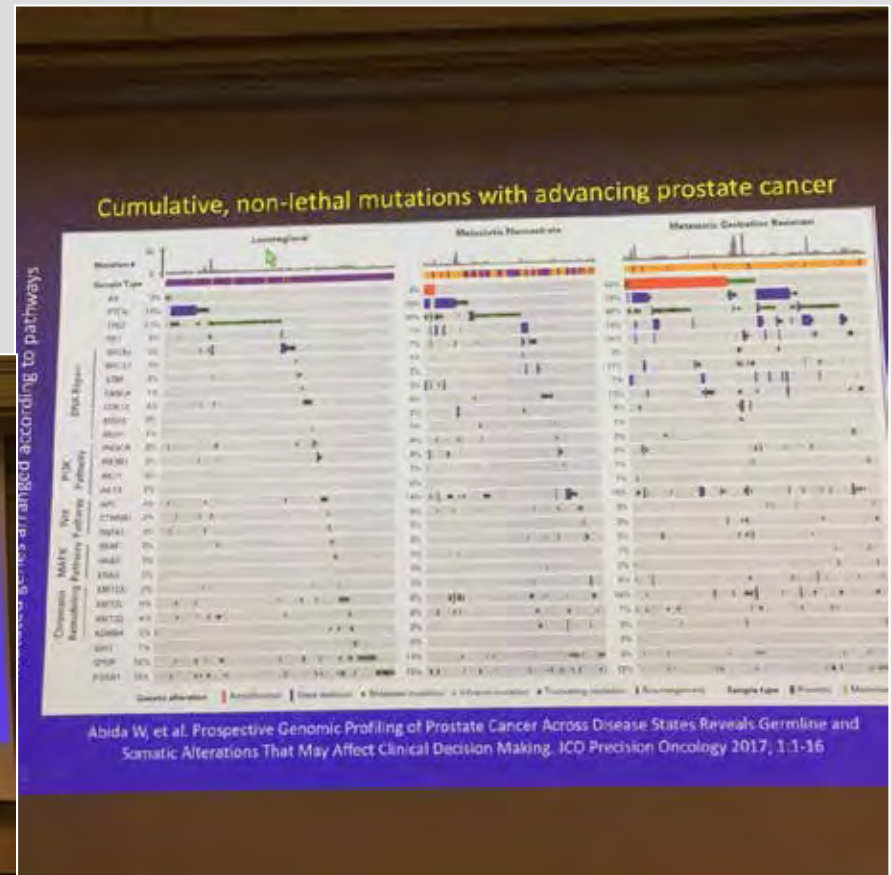
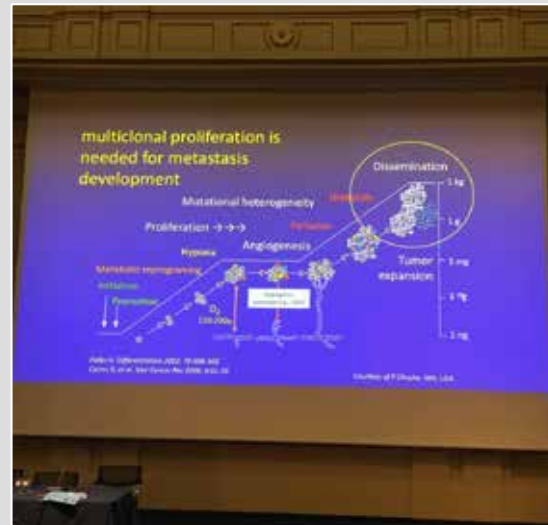


PSA 0,4



Entwicklung der Tumorbilogie

- Mit der Kastrationsresistenz ändert sich die Tumorbilogie
- Die Mutationshäufigkeit nimmt zu



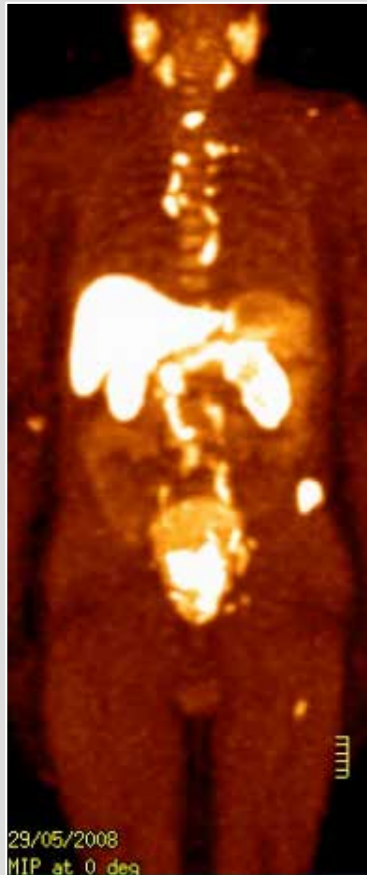
Beispiel Therapiemonitoring

Initial

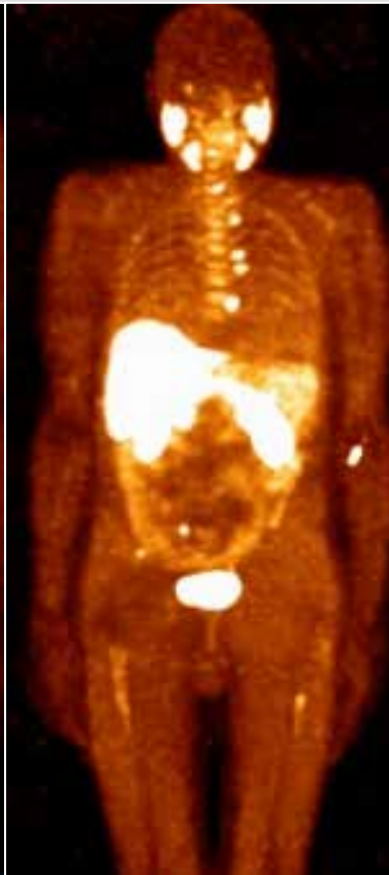
ADT

ADT und Casodex

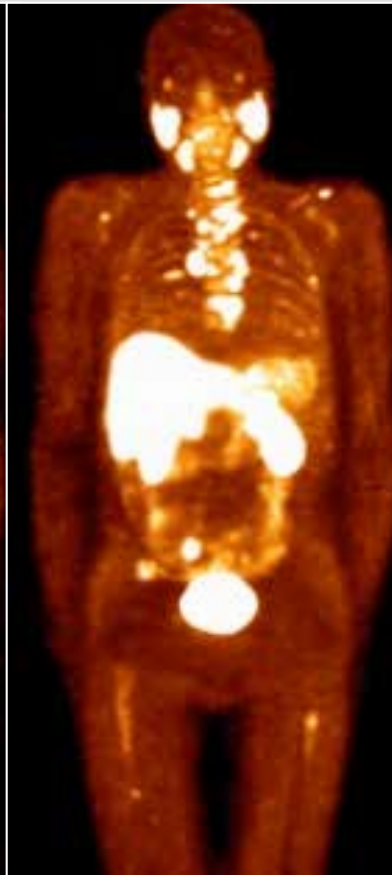
Taxol



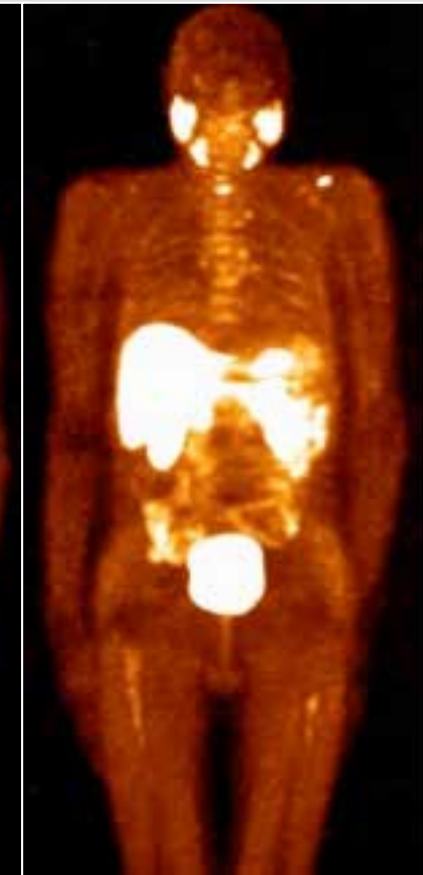
02 2008 PSA 110



11 2008 PSA 0,4

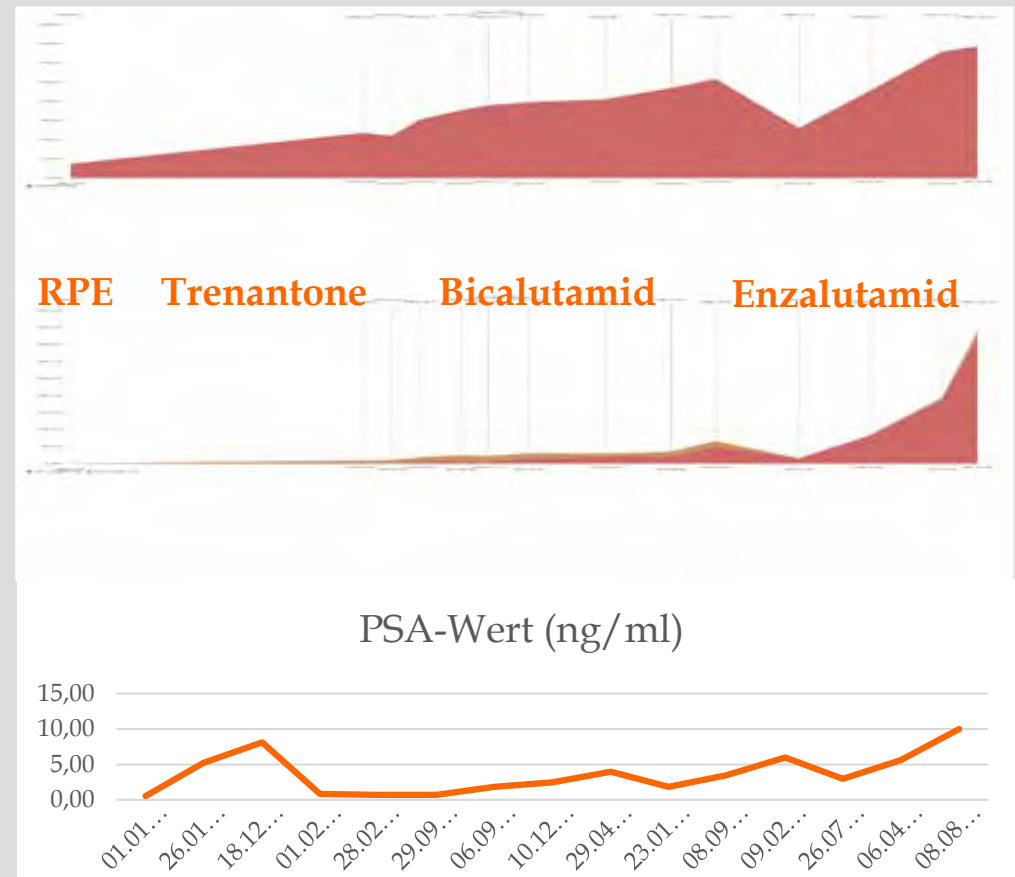
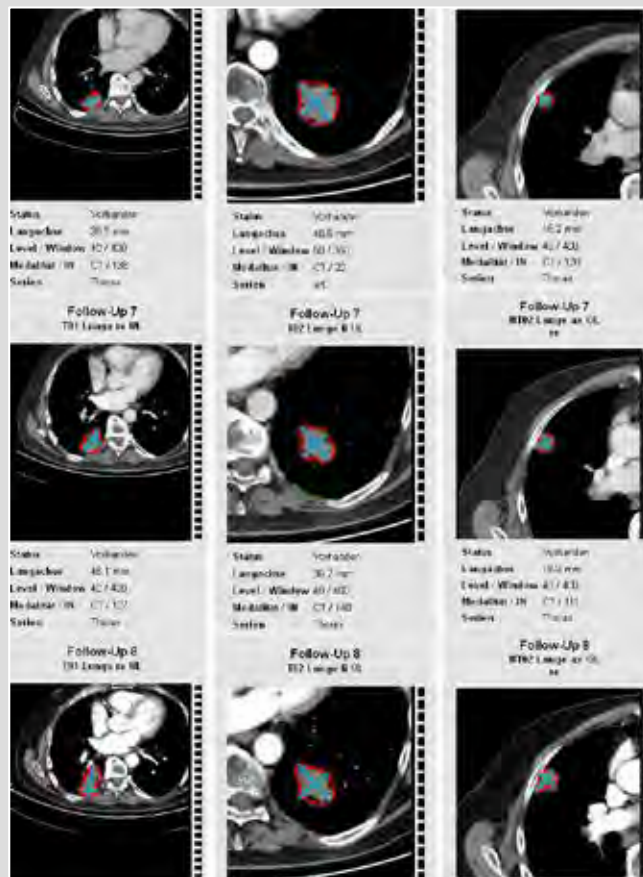


02 2009 PSA 29

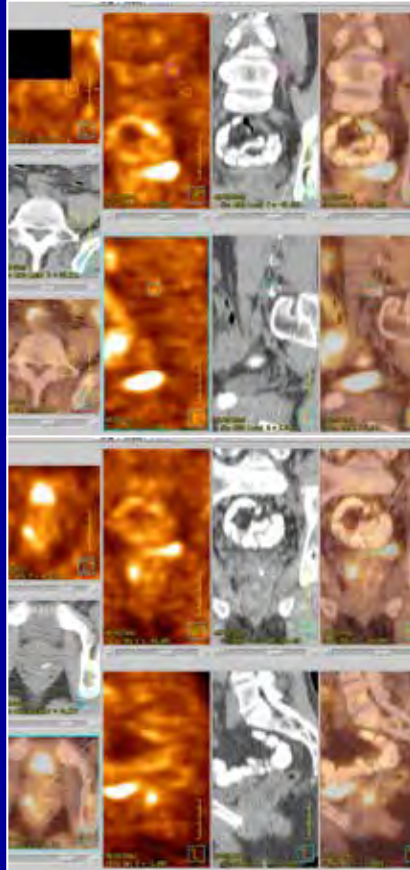


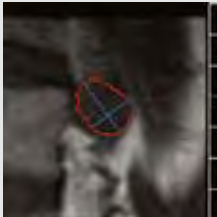
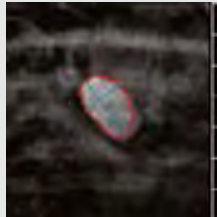
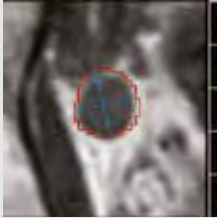
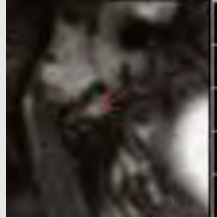
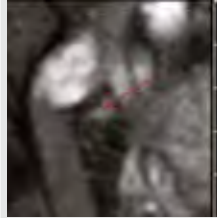
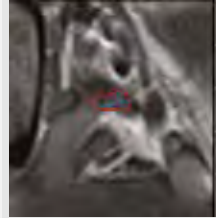
04 2009 PSA 5

Beispiel Therapiemonitoring P., K. seit 2008



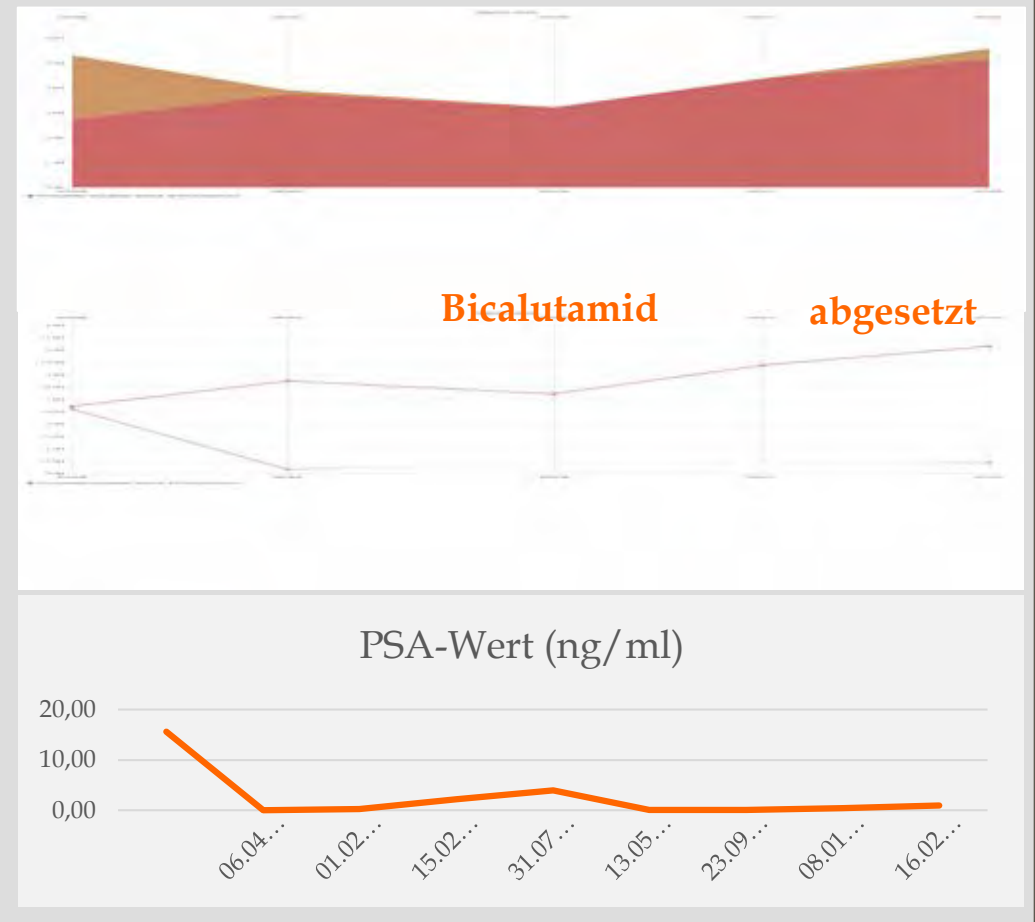
Beispiel Therapiemonitoring Sch., W. seit 2012



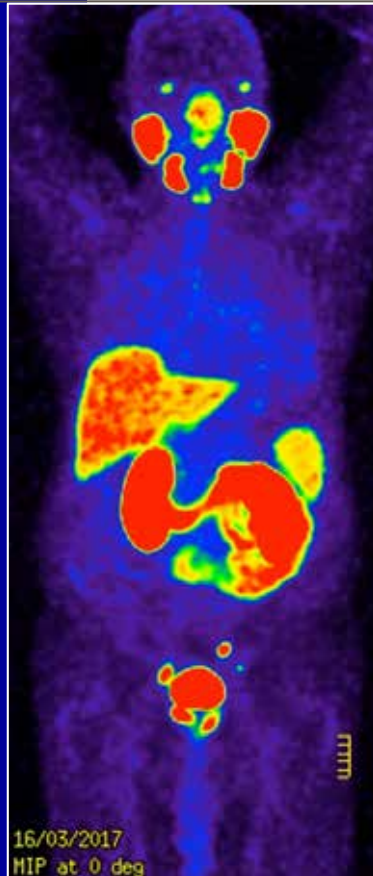
	2012-09-06 (06.09.2012)	2013-09-23 (23.09.2013)	2015-01-08 (08.01.2015)	2016-01-11 (11.01.2016)	2017-02-16 (16.02.2017)
Findings					
F01 Lymphknoten Fos sa Marcille / Neurinom Lymphknoten					
Größe					
					
	SA: 15.3 mm LA: 20.3 mm Vol.: 2.7 cm3 Dichte: 66.1 Present	SA: 17.2 mm (+12.7%) LA: 22.9 mm (+12.7%) Vol.: 3.7 cm3 (+38.0%) Dichte: 215.5 (+226.2%) Present	SA: 14.7 mm (-14.7%) LA: 22.4 mm (-2.2%) Vol.: 3.2 cm3 (-14.0%) Dichte: 610.2 (+183.2%) Present	SA: 15.8 mm (+7.8%) LA: 24.5 mm (+9.3%) Vol.: 4.4 cm3 (+35.8%) Dichte: 619.4 (+1.5%) Present	SA: 15.8 mm (+0.2%) LA: 27.9 mm (+14.0%) Vol.: 5.2 cm3 (+17.7%) Dichte: 420.5 (-32.1%) Present
F02 Lymphknoten re ili Lymphknoten					
Größe					
					
	SA: 15.7 mm LA: 16.8 mm Vol.: 2.6 cm3 Dichte: 141.5 Present	SA: 5.5 mm (-64.9%) LA: 7.1 mm (-57.7%) Vol.: 0.2 cm3 (-93.8%) Dichte: 189.2 (+33.7%) Present	Disappeared	Disappeared	SA: 4.8 mm (--) LA: 8.9 mm (--) Vol.: 0.4 cm3 (--) Dichte: 502.0 (--) Present

Beispiel Therapiemonitoring Sch., W.

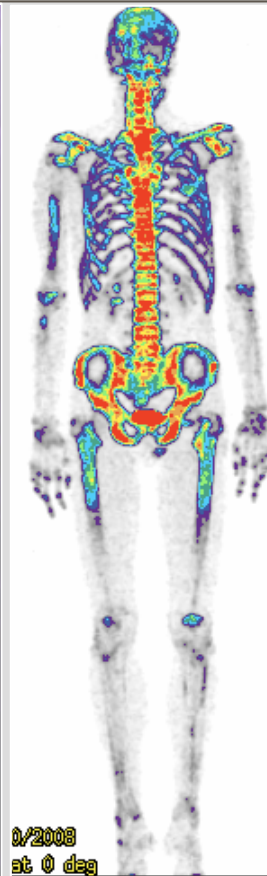
- Zwei Cholin-PET/CT positive Herde im Becken
- Das Neurinom ist langsam größenprogredient
- Die Lymphknotenmetastase des ProstataCa verschwindet unter Hormonblockade



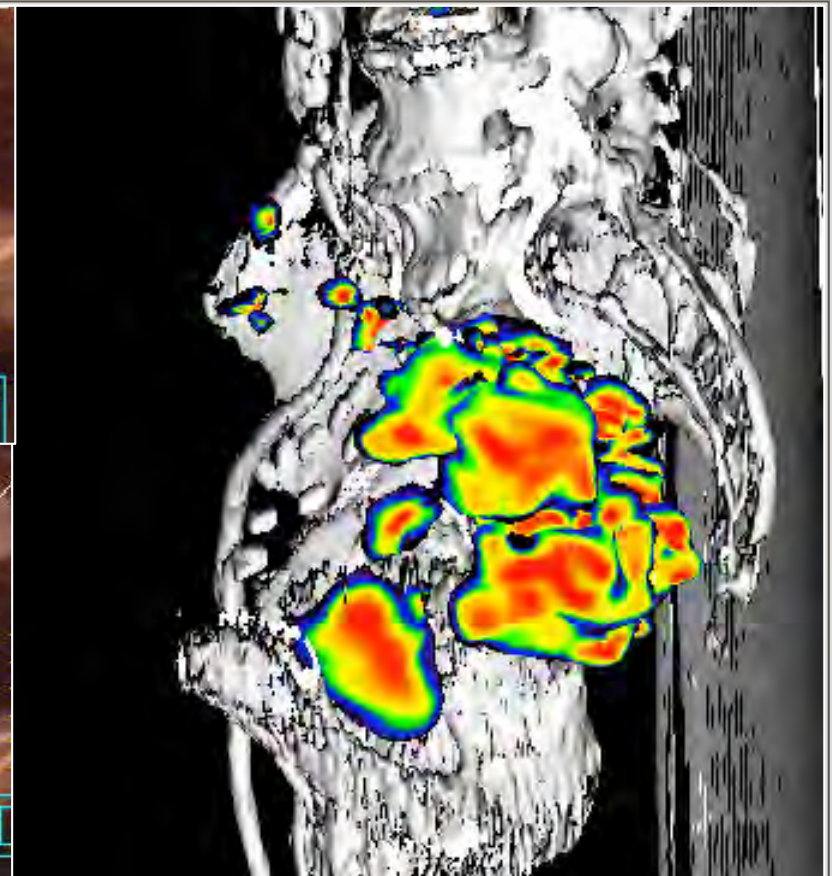
Molekulare Bildgebung



MA Galvanotheerapie F18 Fluorid Superscan



PSA1,4 FEC vs FDG



Ga68-DOTATOC - neuroendokrine Differenzierung

SHG Prostatakrebs Köln Süd

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

18. Oktober 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

SHG Prostatakrebs Köln Süd

PRAXIS im KÖLN TRIANGLE

18. Oktober 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