

Erste Erfahrungen mit ⁶⁸Ga-PSMA/CT Bildgebung bei Hochrisiko Prostatakrebspatienten vor radikaler Prostatektomie

(Initial Experience of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy)

Autoren: Budäus, L. et al, European Urology in press. 2015

Auswahl und Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Lars Budäus

Einleitung

Das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) wird als Zelloberflächenprotein bei Prostatakarzinomen aller Stadien sowie auch bei kastrationsresistenten Prostatakarzinomen exprimiert. Hierauf basierend steht durch Kopplung eines PSMA Chelators an Ga-68 ein neues Radiopharmakon für die Ga-68-PSMA-PET/CT Diagnostik zur Verfügung. In ersten Studien wurde vor allem in der Rezidivdiagnostik für die Ga-68-PSMA-PET/CT eine hohe diagnostische Treffsicherheit berichtet.

Bisher existieren allerdings keine größeren Serien zum Lymphknoten (LK)-Staging vor radikaler Prostatektomie per Ga-68-PSMA-PET/CT, bei denen in allen Patienten eine histologische Aufarbeitung der Läsionen durchgeführt wurde.

Daher erfolgte im Rahmen der vorliegenden Studie bei 30 Hoch-Risiko Patienten ein Vergleich der präoperativen Ga-PSMA-PET-CT Ergebnisse mit der abschließenden Histologie nach radikaler Prostatektomie (RP).

Ergebnisse

Intraoperativ wurden 608 LK entfernt, hierbei fanden sich insgesamt 53 Lymphknoten-Metastasen. Lymphknoten-Metastasen wurden in 12 von 30 Patienten (40%) festgestellt. Das Ga-PSMA-PET-CT identifizierte 4 Patienten (33.3%) als LK positiv und 8 Patienten (66.7%) als falsch-negativ. In der Immunhistologie lag die mediane Größe der LK-Metastasen, die im Ga-PSMA-PET-CT entdeckt wurden, im Vergleich zu denjenigen, die nicht im Ga-PSMA-PET-CT entdeckt wurden, bei 13.6 mm bzw. 4.3mm ($p < 0.05$). Insgesamt lag die Sensitivität, Spezifität, der positive prädiktive und negativ prädiktive Wert des Ga-PSMA-PET-CT in der Detektion von LK-Metastasen bei 33.3%, 100%, 100% und 69.2%.

Bei Analyse der intraprostatichen Tumorvisualisierung per Ga-PSMA-PET-CT hingegen fand sich eine korrekte, seitengegrenzte Prädiktion des Haupttumorfokus in 92.9% der Patienten.

Zusammenfassung

Das Ga-PSMA-PET-CT ist auf Grund der spezifischen Expression von PSMA eine sehr vielversprechende Methode der molekularen Bildgebung. Allerdings zeigen unsere ersten Erfahrungen noch vorhandene

Limitationen dieser Methode sowie einen substantiellen Einfluss der LK-Metastasen-Größe auf die diagnostischen Möglichkeiten des Ga-PSMA-PET-CT.

Kommentar

In der aktuellen Studie aus unserer Klinik „Erste Erfahrungen zur diagnostischen Wertigkeit des Ga-PSMA-PET-CT zur Identifikation von Lymphknoten Metastasen per Ga-PSMA-PET-CT“ haben wir einen zunehmend wichtiger werdenden Aspekt der Bildgebung von Prostatakarzinompatienten untersucht: Die präoperative Evaluation von Hochrisikopatienten per Bildgebung vor geplanter Operation oder Radiatio. Grund für die zunehmende Bedeutung der Bildgebung bei Hochrisikopatienten ist, dass bei Patienten, die operiert werden vermehrt ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium vorliegt.

So stieg beispielsweise in der Martini-Klinik der Anteil an nicht-organbegrenzten Tumorstadien (pT3a und pT3b) in der Histologie operierter Patienten nach radikaler Prostatektomie konstant von 19% im Jahre 2003 auf 40% im Jahre 2014 an.

Diese Verschiebung der Tumorcharakteristika von operierten Patienten in Richtung lokal fortgeschrittener Tumoren wird unter anderem durch den vermehrten Einsatz der etablierten Therapieoptionen Aktive Überwachung oder Radiatio sowie durch die vermehrte Anwendung multimodaler Therapiekonzepte (Kombination lokaler operativer Therapie und darauffolgender Radiatio) hervorgerufen.

Deutschlandweit wird mittlerweile in Einzelfällen vermehrt das GaPSMA-PET-CT zum präoperativen Staging dieser wachsenden Patientenkohorte eingesetzt. Die Rationale hierfür ist die Erkenntnis aus überwiegend Zellmodell-basierten Studien, dass PSMA in der Membran von Prostatakarzinomzellen zu finden ist und sogar in kastrationsresistenten und entdifferenzierten Prostatakarzinomherden stabil exprimiert wird.

Diese Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung führten zur Anwendung des GaPSMA-PET-CT in unizentrischen Studien bei Patienten mit biochemischen Rezidiven nach primärer Therapie. In einzelnen dieser Serien lag die Sensitivität und Spezifität des GaPSMA-PET-CT bei 76,6% und 100% ([Afshar-Oromieh A et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015](#)).

Trotz der mittlerweile deutschlandweit zunehmenden Verwendung des GaPSMA-PET-CT konnte eine vergleichbare diagnostische Präzision in unserer Studie zum primären Staging nicht erreicht werden.

Dieser Unterschied der in unserer Serie nachgewiesenen Sensitivität und Spezifität von 33% bzw. 100% im Vergleich zu Ergebnissen in der Rezidivsituation, lässt sich durch mehrere Faktoren erklären:

So wurde im Rahmen unserer Studie bei allen Patienten eine erweiterte Lymphadenektomie im kleinen Becken und histologische Aufarbeitung per Immunhistologie durchgeführt. Dieses Vorgehen fand nicht in allen Untersuchungen zur Wertigkeit des GaPSMA-PET-CT in der Rezidivsituation statt. Daher erlauben diese Serien keinen endgültigen Rückschluss auf die Rate an tatsächlich falsch-negativen Patienten, sondern lediglich auf die Rate an korrekt bzw. falsch-positiven Befunden.

Ein weiterer Unterschied zwischen dem Primärstaging und Staging in der Rezidivsituation wird durch Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien hervorgerufen. So wird vermutet, dass die Anwesenheit des primären Tumorfokus in der Prostata beim Primärstaging bzw. dessen Abwesenheit im Rahmen der Rezidivdiagnostik die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit des PSMA-Liganden beeinflusst. So besteht die Möglichkeit, dass der primäre Tumorfokus in der Prostata zur Bindung relevanter PSMA-Liganden Anteile führt, die anschließend nicht mehr im Blutpool zur potentiellen Bindung an Lymphknotenmetastasen zur Verfügung stehen (Sweat et al. Urology 1998).

Eine weitere Erklärung für die Unterschiede zwischen primärem Staging und Rezidivstaging sind möglicherweise größenabhängige Perfusionsunterschiede innerhalb von Lymphknotenmetastasen. So ist die Größe der GaPSMA-PET-CT detektierten Lymphknotenmetastasen signifikant größer als die Größe der Metastasen, die nicht im GaPSMA-PET-CT detektiert wurden. Diese Hypothese wird durch eine semiquantitative Untersuchung gestützt, in der die immunhistologische Färbung am stärksten im größten intraprostatischen Tumorerd und am niedrigsten in Lymphknotenmetastasen war.

Ein weiterer Unterschied zwischen unserer Serie und Analysen aus der Rezidivsituation basiert auf dem Design der durchgeführten Analysen der 68Ga-PSMA PET/CT:

So umfasst unsere Serie die bisher größte und homogenste Patientenkohorte, bei der die 68Ga-PSMA-PET/CT Ergebnisse, aus verschiedensten, in der Durchführung des 68Ga-PSMA-PET/CT allerdings sehr erfahrenen, Institutionen erfolgt.

Dieses Studiendesign erlaubt einen Rückschluss auf den aktuell, bei nicht unizentrischer Durchführung innerhalb von Studien zu erreichenden diagnostischen Mehrwert des 68Ga-PSMA-PET/CT im Sinne der Versorgungsforschung. In Subanalysen zeigte sich hierbei kein relevanter inter-institutioneller Unterschied in der diagnostischen Performance.

In unseren ersten Erfahrungen zum primären Lymphknotenstaging vor radikaler Prostatektomie bei Hochrisikopatienten zeigte sich, dass durch die GaPSMA-PET-CT Untersuchungen in unserer Serie nur ein limitierter diagnostischer Mehrwert erreicht wurde. Durch die Zell-spezifische PSMA Expression stellt die PSMA-basierte Diagnostik und Therapie jedoch, wie in anderen Indikationen gezeigt, einen sehr vielversprechenden Ansatz dar. Daher ist zu vermuten, dass in der Zukunft, z.B. durch die Erhöhung der lokalen Bildauflösung und Weiterentwicklung der Tracer weitere Verbesserungen der PSMA-basierten Bildgebung erreicht werden.

In Analogie zum MRT, die in der letzten Dekade eine zunehmende Bedeutung für Prostatakarzinompatienten erhalten hat, sollten jedoch auch bei den PSMA-basierten Verfahren die potentiellen diagnostischen Möglichkeiten der Methoden jeweils kritisch aus urologischer Sicht evaluiert werden. Denn nur durch eine entsprechend fundierte, histologie-basierte Validierung, in Kombination mit einer Standardisierung der Durchführung, Interpretation und Befundübermittlung wäre eine Erkenntnis zum bestehenden diagnostischen Mehrwert des jeweiligen Verfahrens aus urologischer Sicht zu erhalten.

Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Telefon: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315

Fax: +49 (0)40 7410-51323

E-Mail: info@martini-klinik.de www.martini-klinik.de