

Neuer Goldstandard in der Bildgebung des Prostatakarzinoms

In den letzten Jahren hat sich die PSMA-PET/CT für viele Fragestellungen im Verlauf des Prostatakarzinoms zu einer unersetzlichen Spezialdiagnostik entwickelt.

Dr. Clemens Kratochwil, Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

Sie ist in vielen Bereichen den bisherigen Verfahren Szintigrafie, CT und MRT überlegen. Das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) hat nichts mit dem Blut-Tumormarker PSA zu tun, sondern ist ein Rezeptor auf der Oberfläche von Prostata-Zellen. Auf Zellen des Prostata-Karzinoms wird er fast immer stark (~ 1.000-fach) über-exprimiert. Im Gegensatz zu früheren Zielstrukturen nimmt die Expression PSMA mit steigender Tumoraggressivität (Gleason-Score, Invasivität, Metastasierung, Hormonunabhängigkeit) zu. Das Prinzip der PSMA-PET ist ein schwach radioaktiv markiertes „Spürmolekül“ (Ligand), welches nach Injektion in die Blutbahn an diesem PSMA-Rezeptor bindet und ansonsten sehr schnell aus dem Körper ausgeschieden wird; nach gut einer Stunde kann diese schwache Strahlung dann in einem PET-Scanner mit 2 mm Ortsauflösung detektiert werden. Seit Einführung des Liganden 68Ga-PSMA-11 im Jahre 2011 unterliegt die PSMA-Bildgebung einer ständigen Weiterentwicklung. Zum einen bzgl. besserer Herstellung/Verfügbarkeit, zum anderen bzgl. pharmakologischer Detailoptimierung (z.B. geringere Blasen-Ausscheidung von Ligand 18F-PSMA-1007). Gleichzeitig wurde der



© B. BOISSONNET / BSIP / adobe stock.com

Stellenwert der PSMA-PET/CT in unterschiedlichen Fragestellungen klinisch evaluiert und prospektive Studien initiiert.

Die Biopsie-Planung

Bereits die Erstdiagnose eines Prostata-Ca. ist nicht trivial. Nur in ca. 5–20% der Fälle ist es im Rahmen der körperlichen Untersuchung tastbar. Auf der anderen Seite kann der Screening-Marker PSA deutlich (> 3-fach) durch z.B. Entzündungen erhöht sein, ohne dass ein Prostata-Ca. vorliegt. In über der Hälfte der Fälle kann die Diagnose mittels trans-rektalem Ultraschall oder blinder 12-fach Stanze gestellt werden. Bei ungünstiger Tumoragestaltung bleiben z.T. aber auch wiederholte Biopsien falsch-negativ. Aus dem mikroskopischen Bild der Tumoraggressivität

im Biopsie-Material erfolgt dann die Entscheidung, ob sofort eine Operation oder Strahlentherapie erforderlich ist oder beobachtendes Abwarten möglich ist. Aktueller Standard für die Biopsie-Planung dieser schwierigen Sonderfälle ist die multiparametrische MRT, die PSMA-PET/CT scheint in ersten Studien zu diesem Thema der Läsionscharakterisierung diesem Verfahren jedoch nicht unterlegen und würde dann bereits zusätzliche Informationen zum Staging mitliefern. Vor einer Entscheidung bzgl. einer etwaigen OP oder Strahlentherapie ist die Frage an die Bildgebung: a) wie sich der Tumor lokal ausgebreitet hat, d.h., ob er z.B. in Nachbarorgane eingewachsen ist, b) ob regional bereits eine Lymphknoten-Metastasierung vorliegt, die ggf. mitbestrahlt/-operiert werden müsste, c) ob

bereits Fernmetastasen vorliegen und eine lokale Therapie nicht mehr ausreichend ist, sondern Hormon- oder Chemotherapie zum Einsatz kommen muss.

Das Primärstaging

Für die Beurteilung eines lokal-infiltrierenden Tumorwachstums (T-Staging) ist die MRT der PET aufgrund ihrer höheren Ortsauflösung und Weichteilkontrasts weiterhin überlegen. Tumor-befallene Lymphknoten (N-Staging) werden in der morphologischen Bildgebung (CT, MRT) erst auffällig, wenn diese größer als normal sind (8 mm Kurzachs-Durchmesser). Hier ist die PSMA-PET, welche Herde ab 3 mm Durchmesser relativ zuverlässig aufspüren kann, überlegen. Mit einer relevanten Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen

(M-Staging) ist ab PSA-Werten von 20 ng/ml zu rechnen.

Das Prostatakarzinom metastasiert bevorzugt in den Knochen, wo Skelettmetastasen ab einer Größe von knapp 1 cm mit der Knochenszintigrafie detektiert bzw. ausgeschlossen werden können.

Die PSMA-PET/CT kann bereits halb so große Herde detektieren. Aktuell laufen Studien, ab welchem Risikoprofil zur Metastasierungswahrscheinlichkeit die Mehrkosten einer PSMA-PET/CT gegenüber der preiswerten Szintigrafie zu rechtfertigen sind.

Biochemisches Rezidiv

Nach der heilend-intendierten OP/Strahlentherapie sind etwas mehr als die Hälfte der Patienten dauerhaft geheilt, bei fast der Hälfte kommt es nach einigen Jahren zu einem PSA-Wiederanstieg (biochemisches Rezidiv). Den Ursprung dieses Tumormarker-Anstiegs korrekt zu lokalisieren, ist essenziell.

Ein Lokalrezidiv kann nachoperiert bzw. nachbestrahlt werden; das Gleiche gilt für eine regionale Metastasierung in Beckenlymphknoten, im letzteren Fall ist die Kenntnis zur Tumorausbreitung aus der PSMA-PET/CT zusätzlich zur Planung der konkreten Durchführung wichtig. Mehrere Studien haben zwischenzeitlich gezeigt, dass durch eine PSMA-PET/CT bei über 50% der Patienten, die nach OP einer Strahlentherapie zugeführt werden müssen, eine Anpassung des Bestrahlungsfeldes erforderlich ist. Bei Fernmetastasen wird der Patient einer Hormon- oder Chemotherapie zugeführt. Die Bildgebung des biochemischen Rezidivs ist aktuell die klinisch akzeptierteste und validierteste Indikation für eine PSMA-PET/CT, für diese Indikation gibt es kein besseres Alternativverfahren, und sie wird daher auch in der S3-Leitlinie genannt.

PSMA-gerichtete Therapie

Das metastasierte Prostatakarzinom kann mehrere Jahre per Hormontherapie (Testosteron-Entzug) unter Kontrolle gehalten werden. Im Hormon-resistenten Stadium gehört es dann aber zu den besonders Chemotherapie-resistenten Tumorentitäten. Durch seine regelmäßige, starke Überexpression insbesondere in metastasierten und Hormon-resistenten Tumoren ist der PSMA-Rezeptor auch als Zielstruktur für verschiedene Therapieansätze vielversprechend. Da das Prostata-Ca. wie bereits beschrieben wenig chemo- aber oftmals gut strahlensensitiv ist, wurden dafür modifizierte PSMA-Liganden (PSMA-617) eingesetzt, die mit therapeutischen Radionukliden (z.B. Lu-177, Ac-225) markiert wurden. Phase-2-Studien haben bereits eine gute Verträglichkeit und sehr hohe Ansprechraten dieses Therapieansatzes generell, aber auch im direkten Vergleich zur Chemotherapie (TheraP-Trial vs. Cabazitaxel) gezeigt. Die Phase-3-Studie VISION, welche bei Erfolg die baldige Zulassung 2021 durch Novartis nach sich ziehen dürfte, hat das Rekrutierungsziel erreicht und ist bereits in der Nachbeobachtungsphase. Da „nur“ ca. 90% der Patienten eine ausreichende Expression des PSMA-Rezeptors aufweisen, um von einer PSMA-Therapie profitieren zu können, wird die PSMA-PET/CT in diesem Stadium zur Patientenselektion eingesetzt, um den Rezeptor-negativen Patienten die Nebenwirkungen einer potentiell vorhersehbar unwirksamen Therapie ersparen zu können. Alles in allem ist die PSMA-PET/CT in allen Stadien des Prostatakarzinoms zu einer wertvollen Informationsquelle geworden und ist aus dem diagnostischen Spektrum nicht mehr wegzudenken.

| www.klinikum.uni-heidelberg.de |