

Dimitrios Strauss

Dr. med.

Pharmakokinetische Positronenemissionstomographische-Computertomographische Untersuchungen mit [⁶⁸Ga]Ga-prostataspezifischem-Membranantigen-11 bei Patienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med Uwe Haberkorn

Ein biochemisches Rezidiv beim Prostatakarzinom deutet zwar auf einen Progress der Erkrankung hin, die Darstellung von Tumorläsionen gelingt aber mit konventioneller Bildgebung nicht immer. Das erschwert nicht nur die Diagnostik, sondern auch das Einleiten und die Wahl der Therapie, weshalb Risikoabschätzungen mittels Latenzzeiten, klinischer und histologischer Parameter zur Abwägung einer vorhandenen Metastasierung verwendet werden. Mit [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET-CT konnte 2011 erstmals eine molekulare Diagnostik vorgestellt werden, die das prostata-spezifische Membranantigen mit hoher Sensitivität darstellt, welches hauptsächlich beim Prostatakarzinom membranständig erhöht nachweisbar ist. Im Gegensatz zum PSA ist PSMA aber nicht bei benignen Hyperplasien der Prostata erhöht und geht außer bei hämatogener Metastasierung auch nicht ins Serum über.

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET-CT hat seitdem in der Rezidivdiagnostik eine höhere Detektionsrate als alle konventionellen bildgebenden Modalitäten gezeigt. Über die Pharmakokinetik von [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 im PET-CT ist jedoch bisher wenig bekannt. Ziel dieser Arbeit war es daher nicht nur die bisherige Leistung bei der Detektion von Tumorläsionen in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms weiter zu untermauern, sondern mittels dynamischer Aufnahmen Rückschlüsse auf die Pharmakokinetik von Tumorläsionen und Normalgewebe zu ziehen. Weiterhin wurden dann mittels eines Drei-Kompartiment Modells und nicht-Kompartiment Modells pharmakokinetische Parameter der Tumorläsionen errechnet, mit denen vor allem die Unterschiede zwischen Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen weiter charakterisiert werden sollten.

Retrospektiv konnten 160 PET-CT Scans von 142 Patienten qualitativ und quantitativ ausgewertet werden, wobei Verlaufsuntersuchungen in der quantitativen und statistischen Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Die dynamischen Aufnahmen wurden über eine Stunde nach Injektion

über das Becken und untere Abdomen aufgenommen, nach 80-90 Minuten folgte eine statische Ganzkörperaufnahme.

Die Detektionsrate im gesamten Patientenkollektiv lag mit 70 % etwas niedriger als in der wichtigsten Literatur, da in dieser Studie auch Patienten mit $PSA < 0.2 \text{ ng/mL}$ eingeschlossen wurden. Patienten mit pathologischem PET-CT hatten ein höheres PSA als Patienten mit negativem PET-CT (median 3.6 ng/mL vs. 0.72 ng/mL), während der Gleason Score und die applizierte Aktivität keine wesentlichen Unterschiede zwischen den zwei Gruppen zeigten. PSA stratifiziert war die Detektionsrate bei $PSA > 2 \text{ ng/mL}$ erwartungsgemäß höher (84 %) und in der schwierigen Subgruppe mit $0.4 \text{ ng/mL} < PSA < 1 \text{ ng/mL}$ niedriger (56 %). Vergleichbare Studien zeigen auch hier eine höhere Detektionsrate, was in unterschiedlichen Patientenkollektiven begründet liegt, da die PSMA Expression von der Histologie, klinischen Parametern und Hormontherapie abhängt.

Dynamische Aufnahmen zeigten in den Zeit-Aktivitätskurven, dass $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ eine hohe Clearance hat, da Tumorkläsionen den steilsten Aktivitätsanstieg in den ersten Minuten zeigten, der dann unterschiedlich stark abflachte. Die Aktivität in Knochenmetastasen fiel am stärksten ab, wobei die Aktivität in allen Tumorkläsionen kontinuierlich leicht zunehmend blieb. Die Differenzierung von Lokalrezidiven fällt aufgrund der renalen Eliminierung bei blasennahen Karzinomen schwer. Da die Blase erst nach sieben bis acht Minuten langsam Aktivität aufnimmt und die Aktivität erst nach circa 15 Minuten die stärkste Steigung zeigt, bieten sich die ersten fünf bis zehn Minuten nach Injektion an, um Aufnahmen vom Becken mit ausreichendem Kontrast im Tumorgewebe sowie ohne störende Blasenaktivität zu akquirieren.

Die stärkere Abflachung der Aktivität in Knochenläsionen zeigte sich auch in einem signifikant niedrigerem SUV am Ende der dynamischen und statischen Aufnahmen im Vergleich zu Lymphknotenmetastasen. Ein Drei-Kompartiment Modell konnte eine leicht niedrigere Transportrate aus dem Blut (K_1) sowie Rezeptorbindung und Internalisierungsrate (k_3) für Knochenmetastasen feststellen, die jedoch nicht signifikant war. Die Gefäßdichte (V_B) war in Knochenmetastasen signifikant niedriger als in Lymphknotenmetastasen ($p \leq 0.05$), jedoch waren die V_B Werte allgemein niedriger als in anderen Tumorentitäten und zeigten nur eine mittelgradige Korrelation zum SUV.

Mittels eines Nicht-Kompartiment Modells wurde die Heterogenität (fraktale Dimension, kurz FD) der Zeit-Aktivitätskurven der Tumorläsionen errechnet. Knochenmetastasen zeigten eine signifikant niedrigere FD als Lymphknotenmetastasen ($p \leq 0.05$). Die FD zeigte eine starke Korrelation zum SUV, was als Gütekriterium interpretiert werden kann.

Die Anwendung kinetischer Parameter könnte sich analog zu anderen Tumorentitäten in Zukunft zur Charakterisierung von Tumorläsionen als nützlich erweisen. Vor allem die Heterogenität (FD) zeigte sich in dieser Studie als robuster und untersucherunabhängiger Parameter.