

# <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT ved prostatacancer (national vejledning)

## Indikation for prostata-specifik-membran-antigen (PSMA) PET/CT

### Prostatacancer (PC):

- Primær stadieinddeling af højrisiko PC (PSA > 20 ng/ml og/eller Gleason > 7 og/eller ≥T2c):  
*Hvis PSA>100 anbefales at starte med konventionel knogleskintigrafi +/- SPECT/CT eller NaF-PET/CT.*
- Mistanke om recidiv efter stråleterapi:  
PSA +2 ng/ml over nadir
- Mistanke om recidiv efter prostatektomi:  
PSA > 0.2 ng/ml

### Kontraindikation

- Ingen absolutte kontraindikationer for <sup>68</sup>Ga-PSMA.

### Princip

<sup>68</sup>Ga-PSMA ligand er radioaktivt mærket ligand mod PSMA, som anvendes til PET skanning af PC. Prostatacancer og metastaser fra PC har øget indhold af PSMA i cellemembranen, hvortil den radioaktivt mærkede ligand bindes[1,2]. Øget PSMA optagelse ses imidlertid også i tumorkar i andre cancertyper (blærecancer, pancreascancer, lungecancer, nyrecancer, thyreoideacancer mm) og ved visse benigne tilstande[1,2]. PSMA er ikke et tumor-specifikt sporstof, idet PSMA findes i mindre mængde i tårekirtler, spytkirtler, proksimale tubuli i nyrer, epididymis, ovarier, luminale side af ileum/jejunum, colon, astrocytter i CNS samt ganglion coeliacum og andre nerveganglier[1-3]. Normalt prostatavæv har sparsom PSMA ekspresion i apikale epitel og sekretorisk duktus.

### Forberedelse

Der er ingen forholdsregler mht faste, medicin eller diabetes forud for undersøgelsen. Patienten skal opfordres til at drikke rigeligt i denne periode, gerne 500 ml vand sidste 2 timer før skanning.

### Procedure

EANM/SNM angiver ikke at det er nødvendigt med hvile efter injektion af isotop[1]. Skal patienten have i.v. og vand/peroral kontrast gives dette i henhold til afdelingens instruks. Patienten skal opfordres til at lade vandet forud for start af skanning. Under skanningen lejres patienten liggende med armene over hovedet. Total skanningstid ca. 30 min. Efter skanningen skal patienten opfordres til at drikke rigeligt for at mindske stråledosis til blæren.

Der må beregnes ca. 2 timer til hele undersøgelsen inkl. forberedelse

EANM/SNM guidelines forholder sig ikke til om det skal være lavdosis eller diagnostisk CT ved PSMA PET/CT, men angiver at begge dele kan anvendes[1]. Rauscher et al anbefaler diagnostisk CT[3]

*Furosemid 20 mg i.v.* kan evt gives kort før eller lige efter PSMA injektion, hvilket medfører mere tydelig adskillelse af lokalrecidiv fra urinudskillelse til blæren samt reducerer risikoen for "halo-artefakter"[1]. Hvis der gives furosemid anbefales at patient ikke indtager yderligere væske efter furosemid injektion mhp at mindske vandladningstrang under skanning.

### **Isotop**

<sup>68</sup>Ga-Glu-CO-Lys(Ahx)-HBED-CC (<sup>68</sup>Ga-PSMA) er hyppigst anvendte isotop, men der findes andre PSMA ligander inkl <sup>18</sup>F mærkede ligander.

Dosis: 1,8-2,2 MBq/kg <sup>68</sup>Ga-PSMA i.v [1] (Århus, Ålborg, Herlev: 2 MBq/kg, min 100 MBq og max 200 MBq)

### **Acquisition**

Lejring: Rygleje, arme over hoved

Type: Statisk

Skantime: 2-4 min/bed position[1]

Skanfaldt: Fra vertex (eller som minimum basis cranii) til midt på femur

Skanstart: 60 min efter injektion af <sup>68</sup>Ga-PSMA (50-100 min accepteres)[1]. Ved problemer med generende aktivitet i ureter eller urinblære kan evt suppleres med billeder 3 timer p.i.

PET-skanningen udføres kaudalt-kranielt mhp at mindske aktivitet i urinblære

CT: Lavdosis CT eller diagnostisk CT[1].

### **Analyse/svar/fortolkning**

#### Analyse:

Sædvanligvis vurderes PET skanningen visuelt. Der eksisterer endnu ikke etablerede cut-off værdier for SUV til at skelne mellem malignitet og benigne forandringer ved PSMA PET.

PSMA-aktiviteten graderes visuelt som lav, moderat og kraftig øget (sammenholdes primært med omkringliggende væv)[1]. Præcise kriterier for visuel vurdering foreligger endnu ikke i henhold til EANM/SNM guidelines[1], men undersøges p.t. i et EANM studie (resultater foreligger endnu ikke).

I konklusionen angives lokal tumorvækst (indvækst i vesicula seminalis mm), lymfeknude- og knoglemetastaser samt andre suspekterte læsioner.

#### **Tolkning:**

Tolkningen af undersøgelsen kræver viden om følgende forhold:

1) den normale fysiologiske optagelse af PSMA,

2) risiko for falsk positive fund i forbindelse med PSMA-optagelse ved andre patologiske tilstande end dem patienten er henvist for,

*Ad 1. Fysiologisk  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-optagelse:*

Fysiologisk PSMA-ekspression ses i tårekirtler, spytkirtler, lever, milt, proksimale tubuli i nyrer, epididymis, tyndtarm, colon, astrocytter i CNS og ganglion coeliacum og andre ganglier[1-3]. Normalt prostatavæv har sparsom PSMA-ekspression i apikale epitel og i sekretorisk duktus.

$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-ligander udskilles overvejende via nyrer, hvorfor der er fysiologisk aktivitet i urin, urinveje og urinblære. En mindre del af  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA udskilles via lever med galde, hvilket i nogle tilfælde bevirker aktivitet i galdeblæren.

*Ad 2. Falsk positive fund/pitfalls:*

Tumorkar i andre maligne tumorer end PC udtrykker PSMA (colon/rektum, esophagus, thyroidea, lunge, nyre, hjerne, mamma, myelomatose, lymfom, sarkom, hepatocellulært carcinom, hoved/hals-cancer, m.m.)[1,2,4-17]. Benigne forandringer som morbus Paget[18,19], sarkoidose[20,21], infektion[22], fraktursequelae[23], hæmangiom[24,25] og myxom[26]. Ganglion coeliacum og andre ganglier[1,3,27].

**Strålebelastning**

Effektiv stråledosis ved  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET er ca 3 mSv ved 150 MBq  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA i.v.[1]  
Effektiv stråledosis ved CT afhænger af CT-protocol (low-dose eller diagnostisk): 1 mSv-20mSv.

## Appendix

Prostatacancer (PC) er hyppigste cancerform hos mænd i Danmark. Der er intet fast mønster for vækst og spredning, men almindeligvis vokser PC lokalt og spredes senere til regionale lymfeknuder for endelig at give anledning til fjernmetastaser. Knoglemetastaser er klinisk den helt dominerende metastasetype, og disse er typisk osteoblastiske. Prædilektionsstederne er columna lumbalis og pelvis, samt costae og andre knogler ved avancerede stadier[28]. Prostata-specifikt antigen (PSA) er bedste prædikator for knoglemetastaser.

PSMA ligander mærkes oftest med  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 68$  min) og  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2} = 109$  min)[2]. Herudover kan andre radionuklider anvendes til mærkning ( $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  mm). Med henblik på terapi anvendes især mærkning med  $^{177}\text{Lu}$ [2].

PSMA PET/CT anvendes ikke på nuværende tidspunkt i klinisk rutine til primær diagnostik af PC[1,2].

Hos patienter med højrisiko PC er risikoen for lymfeknude- og knoglemetastaser øget. Flere studier har vist, at PSMA PET/CT er bedre end CT, MRI og konventionel knogleskintigrafi til påvisning af lymfeknude- og knoglemetastaser ved primær staging af højrisiko PC[29-32]. PSMA PET/CT er også bedre til påvisning af lymfeknudemetastaser sammenlignet med cholin PET/CT[33,34]. PSMA PET/CT anvendes derfor i stigende grad præterapeutisk til påvisning af eventuelle regionale lymfeknude- og/eller fjernmetastaser hos patienter med nydiagnosticeret højrisiko PC (PSA > 20 ng/ml, T2c-3a, Gleason > 7)[1,2].

Adskillige studier har vist gode resultater med PSMA PET/CT til påvisning af biokemisk recidiv (lokalrecidiv, regional lymfeknude- og/eller fjernmetastaser), hvilket især gælder for PSA-værdier i området 0,2-10 ng/ml[1,2,35-40]. Ved lav PSA fordoblingstid og høj primær Gleason-score øges detektionsraten. PSMA PET/CT har højere detektionsrate til påvisning af biokemisk recidiv end cholin PET/CT[33,34,37,39,41].

## Referencer:

1. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, Giesel F, Haberkorn U, Hope TA, Kopka K, et al.: **68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017.
2. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL: **PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer.** *Semin Nucl Med* 2016, **46**:522-535.
3. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M: **(68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report.** *Cancer Imaging* 2016, **16**:14.
4. Sathegke M, Lengana T, Modiselle M, Vorster M, Zeevaart J, Maes A, Ebenhan T, Van de Wiele C: **68Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017, **44**:689-694.
5. Rauscher I, Maurer T, Steiger K, Schwaiger M, Eiber M: **Image of the Month: Multifocal 68Ga Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Uptake in the Skeleton in a Man With Both Prostate Cancer and Multiple Myeloma.** *Clin Nucl Med* 2017.
6. Zacho HD, Nielsen JB, Dettmann K, Haberkorn U, Petersen LJ: **Incidental Detection of Thyroid Metastases From Renal Cell Carcinoma Using 68Ga-PSMA PET/CT to Assess Prostate Cancer Recurrence.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:221-222.
7. Stoykow C, Huber-Schumacher S, Almanasreh N, Jilg C, Ruf J: **Strong PMSA Radioligand Uptake by Rectal Carcinoma: Who Put the "S" in PSMA?** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:225-226.
8. Derlin T, Kreipe HH, Schumacher U, Soudah B: **PSMA Expression in Tumor Neovasculature Endothelial Cells of Follicular Thyroid Adenoma as Identified by Molecular Imaging Using 68Ga-PSMA Ligand PET/CT.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:e173-e174.
9. Jain TK, Jois AG, Kumar VS, Singh SK, Kumar R, Mittal BR: **Incidental detection of tracer avidity in meningioma in 68Ga-PSMA PET/CT during initial staging for prostate cancer.** *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017, **36**:133-134.
10. Sasikumar A, Joy A, Pillai MR, Nanabala R, Thomas B: **68Ga-PSMA PET/CT Imaging in Multiple Myeloma.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:e126-e127.
11. Heitkotter B, Trautmann M, Grunewald I, Bogemann M, Rahbar K, Gevensleben H, Wardelmann E, Hartmann W, Steinestel K, Huss S: **Expression of PSMA in tumor neovasculature of high grade sarcomas including synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma, undifferentiated sarcoma and MPNST.** *Oncotarget* 2017, **8**:4268-4276.
12. Lutje S, Gomez B, Cohnen J, Umutlu L, Gotthardt M, Poeppel TD, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S: **Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:20-25.
13. Taneja S, Taneja R, Kashyap V, Jha A, Jena A: **68Ga-PSMA Uptake in Hepatocellular Carcinoma.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:e69-e70.
14. Sawicki LM, Buchbender C, Boos J, Giessing M, Ermert J, Antke C, Antoch G, Hautzel H: **Diagnostic potential of PET/CT using a 68Ga-labelled prostate-specific membrane**

- antigen ligand in whole-body staging of renal cell carcinoma: initial experience.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017, **44**:102-107.
15. Bilgin R, Ergul N, Cermik TF: **Incidental Meningioma Mimicking Metastasis of Prostate Adenocarcinoma in 68Ga-Labeled PSMA Ligand PET/CT.** *Clin Nucl Med* 2016, **41**:956-958.
  16. Vamadevan S, Le K, Bui C, Mansberg R: **Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake in Small Cleaved B-Cell Follicular Non-Hodgkin Lymphoma.** *Clin Nucl Med* 2016, **41**:980-981.
  17. Pyka T, Weirich G, Einspieler I, Maurer T, Theisen J, Hatzichristodoulou G, Schwamborn K, Schwaiger M, Eiber M: **68Ga-PSMA-HBED-CC PET for Differential Diagnosis of Suggestive Lung Lesions in Patients with Prostate Cancer.** *J Nucl Med* 2016, **57**:367-371.
  18. Blazak JK, Thomas P: **Paget Disease: A Potential Pitfall in PSMA PET for Prostate Cancer.** *Clin Nucl Med* 2016, **41**:699-700.
  19. Froehner M, Toma M, Zophel K, Novotny V, Laniado M, Wirth MP: **PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings.** *Case Rep Urol* 2017, **2017**:1654231.
  20. Ardies PJ, Gykiere P, Goethals L, De Mey J, De Geeter F, Everaert H: **PSMA Uptake in Mediastinal Sarcoidosis.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:303-305.
  21. Dias AH, Holm Vendelbo M, Bouchelouche K: **Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:e175-e176.
  22. Bouchelouche K, Vendelbo MH: **Pulmonary Opacities and Bronchiectasis Avid on 68Ga-PSMA PET.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:e216-e217.
  23. Vamadevan S, Le K, Bui C, Mansberg R: **Incidental PSMA Uptake in an Undisplaced Fracture of a Vertebral Body.** *Clin Nucl Med* 2017.
  24. Jochumsen MR, Vendelbo MH, Hoyer S, Bouchelouche K: **Subcutaneous Lobular Capillary Hemangioma on 68Ga-PSMA PET/CT.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:e214-e215.
  25. Artigas C, Otte FX, Lemort M, van Velthoven R, Flamen P: **Vertebral Hemangioma Mimicking Bone Metastasis in 68Ga-PSMA Ligand PET/CT.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:368-370.
  26. Zacho HD, Nielsen JB, Dettmann K, Hjulskov SH, Petersen LJ: **68Ga-PSMA PET/CT Uptake in Intramuscular Myxoma Imitates Prostate Cancer Metastasis.** *Clin Nucl Med* 2017.
  27. Beheshti M, Rezaee A, Langsteger W: **68Ga-PSMA-HBED Uptake on Cervicothoracic (Stellate) Ganglia, a Common Pitfall on PET/CT.** *Clin Nucl Med* 2017, **42**:195-196.
  28. Wang CY, Wu GY, Shen MJ, Cui KW, Shen Y: **Comparison of distribution characteristics of metastatic bone lesions between breast and prostate carcinomas.** *Oncol Lett* 2013, **5**:391-397.
  29. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck M, Kubler H, Beer AJ, et al.: **Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer.** *J Urol* 2016, **195**:1436-1443.

30. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, Gildehaus FJ, Stief CG, Gratzke C, Fendler WP: **Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer.** *Eur Urol* 2016.
31. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Meller J, Ritter CO, Lotz J, Schildhaus HU, Trojan L, Sahlmann CO: **Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography.** *Prostate* 2015, **75**:1934-1940.
32. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, Tamaki N, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M: **Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016, **43**:2114-2121.
33. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, Pfannenbergl C, la Fougere C: **Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017, **44**:92-101.
34. Michaud L, Touijer KA: **Molecular imaging for prostate cancer: Performance analysis of 68Ga-PSMA PET/CT versus choline PET/CT.** *Actas Urol Esp* 2016.
35. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kubler H, Haberhorn U, Eisenhut M, et al.: **Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy.** *J Nucl Med* 2015, **56**:668-674.
36. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, Bektic J, Horninger W, Lukas P, Decristoforo C, et al.: **(68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate?** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015, **42**:1284-1294.
37. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, et al.: **Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, **41**:11-20.
38. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, et al.: **The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015, **42**:197-209.
39. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hrubby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, et al.: **Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy.** *J Nucl Med* 2015, **56**:1185-1190.
40. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Voggl A, Drude NI, Voo S, Mottaghy FM, Behrendt FF: **Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016, **43**:397-403.
41. Bluemel C, Krebs M, Polat B, Linke F, Eiber M, Samnick S, Lapa C, Lassmann M, Riedmiller H, Czernin J, et al.: **68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline-PET/CT.** *Clin Nucl Med* 2016, **41**:515-521.

Vejledning er udarbejdet af:

Kirsten Bouchelouche, overlæge, lektor, dr.med., Nuklearmedicin og PET, Århus  
Helle Damgaard Zacho, overlæge, lektor, ph.d, Nuklearmedicinsk Afdeling, Ålborg  
Claus Madsen, overlæge, Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk Afdeling, Herlev  
Tenna Kathe Elgaard, overlæge, Radiologisk Afdeling, Herlev

10. juli 2017