

## Isotooppikuvantaminen urologisissa syövässä

Marko Seppänen  
TYKS, Turku

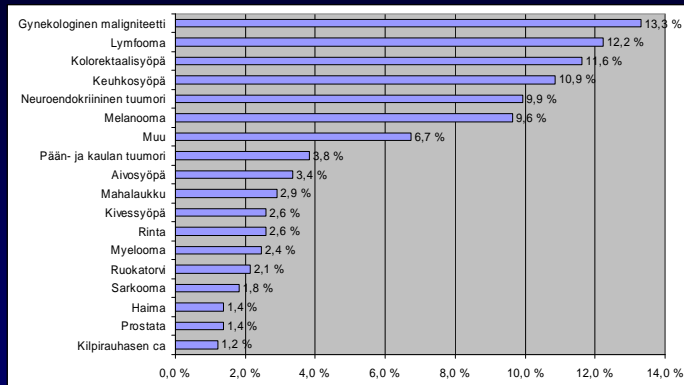
<http://www.TurkuPETCentre.fi>

## PET-CT ja Urologiset maligniteetit

	PET/CT Indikaatio	Merkkiaine
• <b>Kivessyöpä</b>	Levinneisyys, Taudin uusiutuminen, Hoitovaste	<sup>18</sup> F-FDG*
• <b>(Munuaisisyöpä)</b>	- (Kaukometastasointi)	<sup>18</sup> F-FDG* <sup>124</sup> I-cG250 <sup>11</sup> C-Asetaatti*
• <b>(Virtsarakon syöpä)</b>	Kaukometastasointi Levinneisyys, Taudin uusiutuminen	<sup>18</sup> F-FDG*
• <b>Eturauhasen syöpä</b>	Taudin uusiutumisen toteaminen	<sup>11</sup> C-Asetaatti* <sup>11</sup> C-Koliini* <sup>18</sup> F-Fluorokoliini <sup>18</sup> F-FDHT
• <b>Lisämunuaisen maligniteetit</b>	Tuumorin karakterisointi (benigni vs. maligni) Taudin uusiutumisen toteaminen Hoitovaste	<sup>18</sup> F-FDG* <sup>18</sup> F-DOPA* <sup>11</sup> C-HED*
• <b>Luustometastasointi</b>		<sup>18</sup> F-FDG* <sup>18</sup> F-Fluoride*

\* Saatavilla Turun PET-keskuksessa

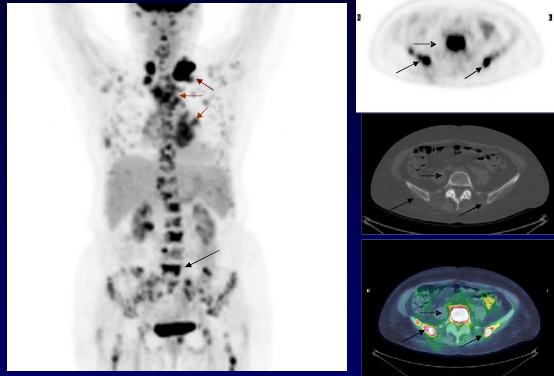
Onkologiset PET-CT-tutkimukset syöpätyypin mukaan vuonna 2008  
Turun PET-keskuksessa



## Konventionaalisia isotooppisovelluksia urologisten maligniteettien diagnostiikkaan

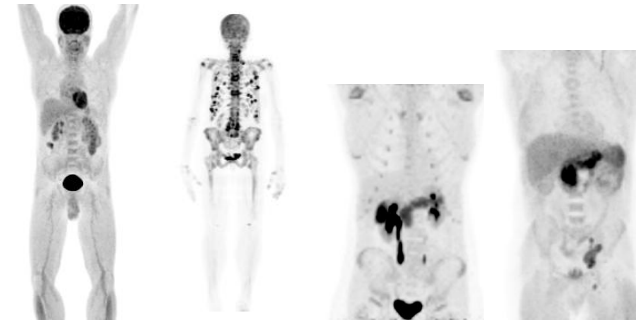
- <sup>99m</sup>Tc-HDP, -MDP, -DPD
- Indium-111 capromab pendetide (ProstaScint), heikkoutena epäspesifiset kertymät verisuonissa, suolistossa, luuytimessä ja eturauhasessa
- Bombesiinianalogit (gastrin-releasing peptide receptor-positive tumors), yleensä ongelmana ollut voimakas kertyminen sappiteihin ja maksaan

### Luustometastaasit ja FDG PET/CT



Potilaalla on todettu imusolmukesyöpä ja suoritettu taudin levinneisyyden selvittämiseksi <sup>18</sup>F-FDG PET-TT-tutkimus. Tutkimuksessa selviää lapa-alainen taudin leviäminen luustoon ylävartalon imusolmukemuutosten lisäksi (PET-kuva vasemmalla). Perittäisessä tietokone tomografittutkimuksessa ei tässä tapauksessa pyydy luustossa tautia toteamaan (ruolettavmerangan tasolla, TT-kuva keskellä oikealla, vastaavasta tasosta PET-kuva oik. ylhäällä ja näiden luustokuva oik. alhaalla).

### Luuston kuvantaminen PET-menetelmällä



<sup>18</sup>F-FDG

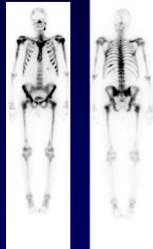
<sup>18</sup>F-FLUORIDI

<sup>18</sup>F-DOPA

<sup>11</sup>C-ACE

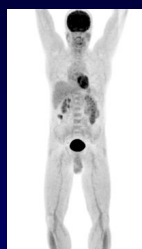
### Luuston kuvantaminen Gammakuvauksella vs. PET-menetelmällä SPET-CT vs. PET/CT

<sup>99m</sup>Tc-HDP



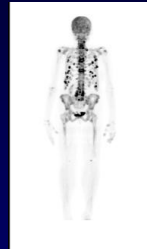
Näyttää hyvin skleroottisia luustomuutoksia. Toimii huonosti lyttisissä luustoprosesseissa. Epäspesifinen.

<sup>18</sup>F-FDG



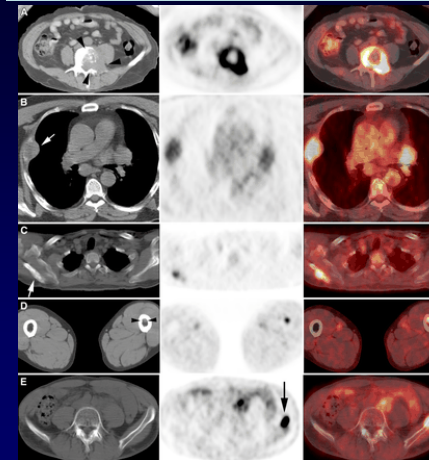
Näyttää sekä lyttisiä että skleroottisia luustomuutoksia. Huonommin skleroottisia kuin HDP ja Fluoridi

<sup>18</sup>F-F-



Vastaava kuin HDP, herkempi löytämään pieniä metastaaseja. Epäspesifinen.

### FDG PET/CT ja luustometastaasit



Keuhkosyöpä

Munuaissyöpä

Keuhkosyöpä

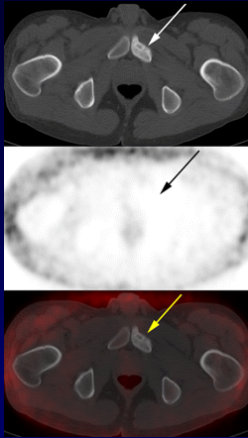
Keuhkosyöpä

Melanoma

Nakamoto et al. Radiology 2005;237: 627-634

### Detection of Bone Metastases: Assessment of Integrated FDG PET/CT Imaging

Taira et al. Radiology 2007; 243:204-211



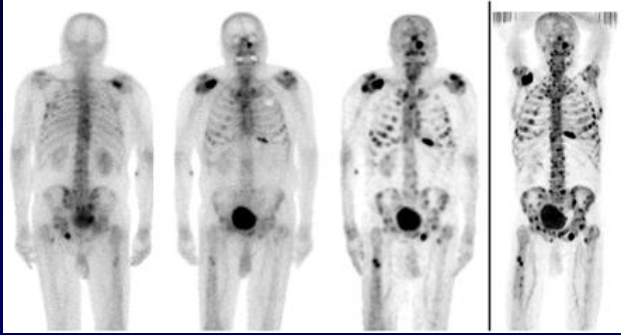
Retrospektiivinen tutkimus, N = 712 potilasta, joista 59:llä luustometastaasit

Jos sekä PET ja CT posit. PPV 98%  
 Jos PET posit ja CT neg. PPV 61% (solitary bone lesions, earlier chemotherapy)  
 Jos PET neg. ja CT posit. PPV 17 %

PET and CT were discordant in 58 % of cases

### Planaari luuston gammakuvaus vs. SPET vs. Fluoridi-PET

Even-Sapir et al. J Nucl Med 2006; 47: 287-297



Luuston gammakuvaus (<sup>99m</sup>Tc-MDP)      MDP-SPET      Fluoridi-PET

### Prostatasyöpä ja luustometastaasit

Even-Sapir et al. J Nucl Med 2006; 47: 287-297



A Luuston gammakuvaus  
 B SPET  
 C Fluoridi PET/CT

### The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: 99mTc-MDP Planar Bone Scintigraphy, Single- and Multi-Field-of-View SPECT, 18F-Fluoride PET, and 18F-Fluoride PET/CT

Even-Sapir et al. J Nucl Med 2006; 47: 287-297

TABLE 3 Detection of Bone Metastases in 24 Study Patients Who Had Multi-FOV Axial-Body SPECT [Return to article](#)

Modality	Final diagnosis									
	Spread of metastases (n = 13)			No metastases (n = 11)			Interpretation*			
	M	E	B/N	M	E	B/N	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Planar BS	6	3	4	0	4	7	69 (46)	64 (100)	69 (100)	64 (61)
SPECT <sup>†</sup>	6	6	1	0	2	9	92 (46)	82 (100)	86 (100)	90 (61)
<sup>18</sup> F-Fluoride PET	6	7	0	0	2	9	100 (46)	82 (100)	87 (100)	100 (61)
<sup>18</sup> F-Fluoride PET/CT	11	2	0	0	0	11	100 (85)	100 (100)	100 (100)	100 (85)

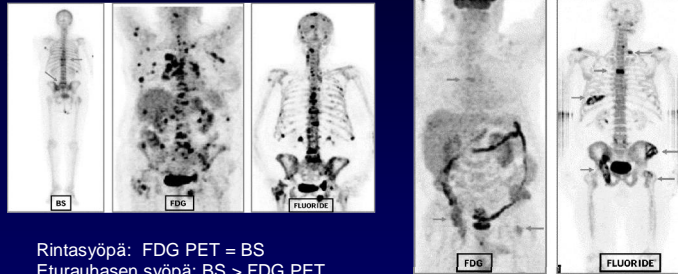
\* Analysis considering equivocal results as positive for malignancy. In parentheses, analysis considering equivocal results as negative for malignancy.

<sup>†</sup> Multi-FOV SPECT composed of 3 or 4 FOVs covering the axial skeleton.

M = malignant; E = equivocal; B/N = benign or normal.

## Luuston gammakuvaus vs. FDG PET-CT vs. Fluoridi PET/CT

Langsteger et al. Semin Nucl Med 2006;36:73-92



Rintasyöpä: FDG PET = BS  
Eturauhasen syöpä: BS > FDG PET  
Keuhkosyöpä: FDG PET = BS  
Munuaissyöpä: BS > FDG PET

(FDG:llä väärää neg. skleroottisia ja  
Fluoridilla väärää neg. luuytimen metastaaseja tai  
pieniä lyyttisiä metastaaseja)

## Luustometastaasit ja Noninvasiiviset kuvantamismenetelmät

1. MRI (paitsi kylkiluut ja kallo)
2. FDG PET/CT (lyyttiset)
3. Fluoridi PET-CT (skleroottiset)
4. Luuston SPET/CT (skleroottiset)
5. Luuston SPET
6. Luuston gammakuvaus
7. CT
8. RTG

## Lisämunuaisen kasvaimet ja PET/CT

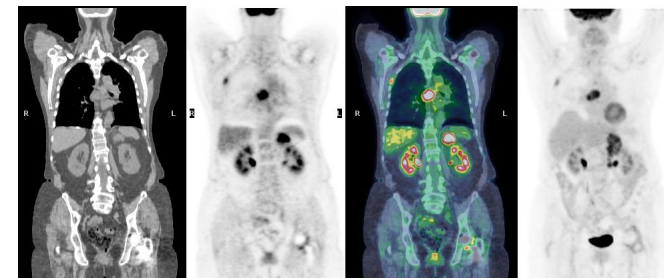
Lisämunuaisen metastaasien kuvantamisessa FDG PET/CT on hyvin sensitiivinen ja spesifinen, samalla selviää taudin kokonaislaajuus

Feokromosytoomien kuvantamisessa FDOPA-PET/CT:n sensitiivisyys ja spesifisyys 90% (Kauhanen et al. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar;16(1):255-65), näyttää lisäksi hyvinkin pienet imusolmukemetastaasit, voidaan käyttää myös taudin uusiutumisen toteamisessa ja kirurgisen hoitovasteen arvioinnissa

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinoomassa FDG PET/CT toimii hyvin

## <sup>18</sup>F-FDG PET-CT and adrenal metastase

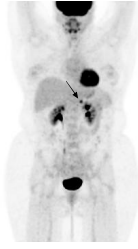
Earlier operated breast cancer twice, discovered tumor in left adrenal in CT. Referred to PET/CT for restaging.



Turku PET Centre

### Lisämunuaisen karsinooman diagnosointi FDG PET/CT-tutkimuksella

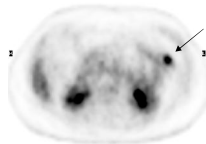
Kyseessä 42-vuotias nainen, jolta operoitu lisämunuaisen karsinooma vuonna 2005. Seurannassa löydyntynyt ensimmäinen residiivi lisämunuaisen operaatioalueelta vuonna 2007, joka operoitu. Jälleen uusi resividointi löydyntynyt vuotta myöhemmin laskevan paksusuolen edestä, joka myös operoitu.



FDG PET/CT  
vuonna 2007



FDG PET/CT  
vuonna 2008

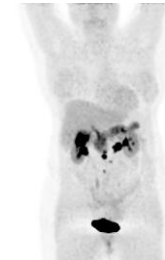


### Malignant pheochromocytoma and <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT

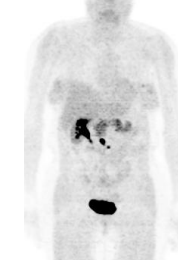
#### Postoperative evaluation with PET

Preoper. <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT

Postoper. <sup>18</sup>F-DOPA PET (1 month)



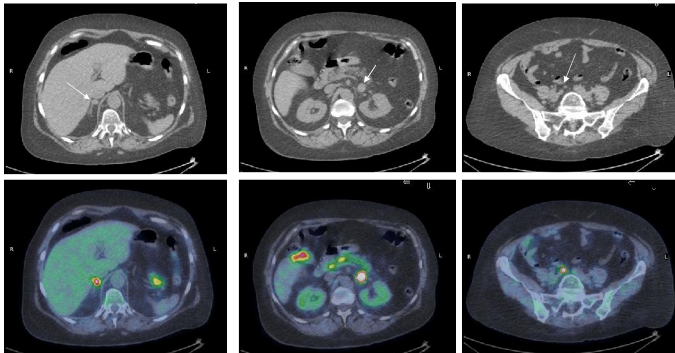
Injected dose 175 MBq,  
60 min p.i.,  
3D 3 min / position  
Discovery STE



Injected dose 155 MBq,  
62 min p.i.,  
2D 5min / pos  
GE Advance

### <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT and Pheochromocytoma

64-year-old female, earlier discovered tumors in both adrenal glands, which are MIBG-negative. dU-Normet is elevated.



Turku PET Centre

### Kivessyöpä ja FDG PET/CT

The role of PET in germ cell cancer. De Santis M and Pont J, World J Urol 2004; 22:41-46

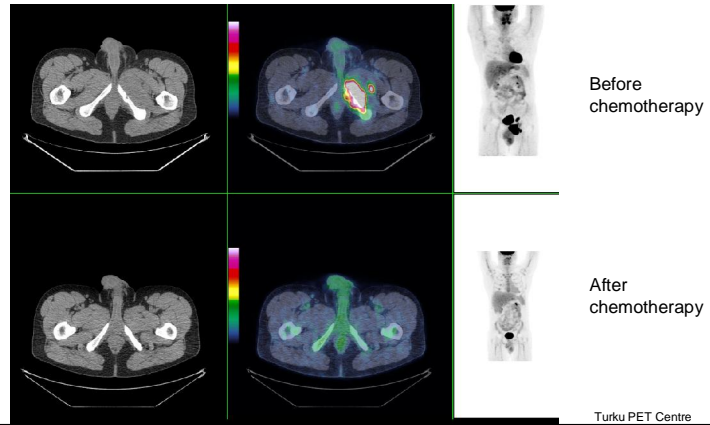
Yleensä FDG PET ei tuo lisähyötyä primaarivaiheen levinneisysselvityksiin CT-tutkimukseen nähden

Hoitojen jälkeen FDG PET on hyödyllinen seminooman jäännöskasvaimen arvioinnissa, sen sijaan non-seminoomissa kypsä teratooma on FDG-negatiivinen

Taudin uusiutumisen toteamisessa valikoiduissa tapauksissa hyödyllinen, non-seminoomassa voi esiintyä vääriä negatiivisia

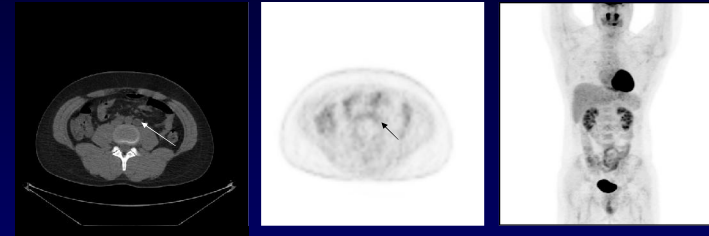
### <sup>18</sup>F-FDG PET-CT and Seminoma

37 years old male, earlier operated seminoma from right testicular. In the follow up discovered residue in left inguinal area, received BEP chemotherapy and referred for FDG PET/CT



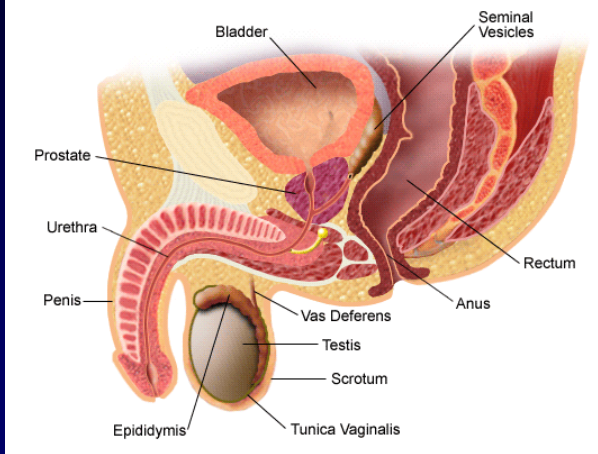
### Non-seminooma (NSGCT) ja FDG PET/CT

Väärä negatiivinen FDG PET/CT-tutkimuksessa

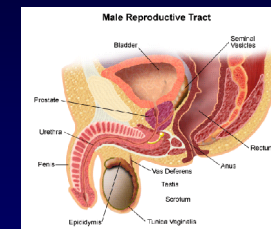


Turku PET Center

### Male Reproductive Tract



### Eturauhasen syöpä ja PET/CT



- <sup>18</sup>F-FDG
- <sup>11</sup>C-Asetaatti
- <sup>11</sup>C-Koliini
- <sup>18</sup>F-fluorokoliini
- <sup>18</sup>F-FDHT

## Anatomical imaging in primary diagnosis of prostate cancer

### • CT:

- (almost) of no value in primary staging > transrectal ultrasound (TRUS) best method\*
- sensitivity for lymph node metastases only 25-78%
- specificity 77-98%

### • MRI:

- sensitivity 22%
- specificity 98%
- PPV 50%
- NPV 96%

\*But sensitivity compromised in apical, anterior and lateral tumours and in large prostates  
Takahashi et al. Oncology 2007;72: 226-233

## FDG-PET ja Eturauhasen syöpä

- "Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy" Hofer C, et al, Eur Urol 1999
- "18F-fluorodeoxyglucose is not highly effective for primary diagnosis but it has a limited role in staging and recurrence detection" Bouchelouche K, J Urol 2007

## Eturauhasen syöpä ja FDG PET

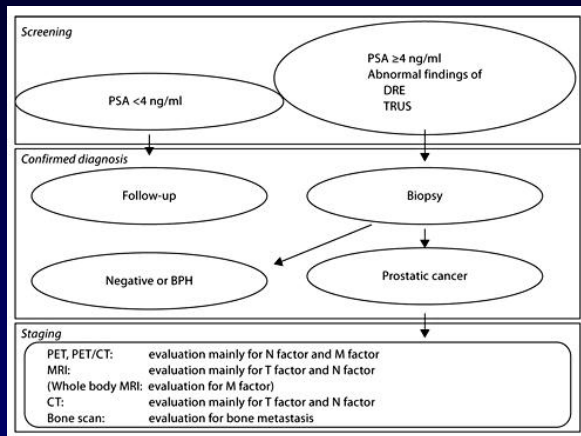
FDG study for Staging (91 pt), sensitivity was 31%, FDG positive patients had more aggressive disease  
Schoder et al 2005

*Yleisesti katsotaan, että PET-tutkimusta ei tulisi suorittaa eturauhasen syöpäpotilaille FDG:llä lainkaan*

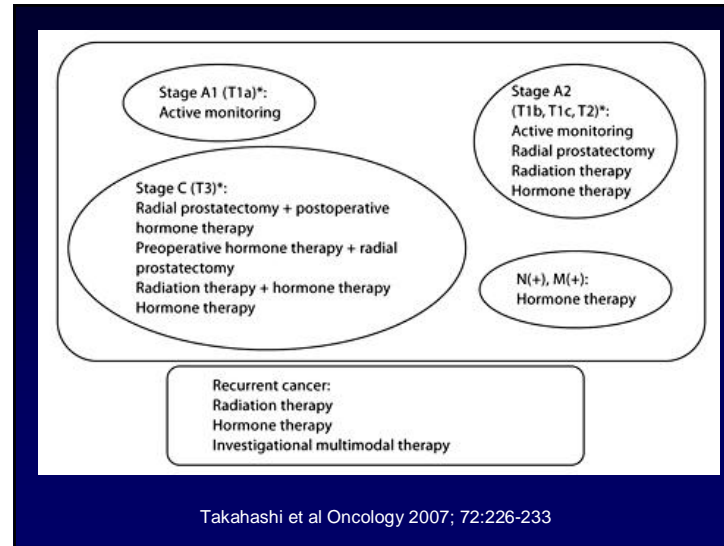
*eli tarvitaan jotakin muuta...*

## New approaches in PET needed: optimal tracer & method

- normal excretion of tracer into urine should be limited
- should provide good anatomical detail
- should reflect properties other than glucose metabolism
- should reflect aggressiveness of cancer
- should find primary tumours, local spread, local and distant metastases
- should be sensitive to pick up residue disease (post-prostatectomy) with low PSA-values
- should be readily available and easy to produce & transport



Takahashi et al Oncology 2007; 72:226-233



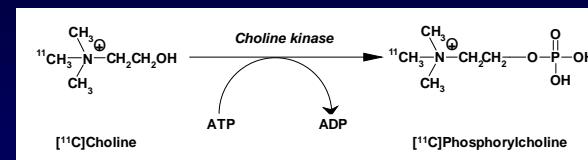
Takahashi et al Oncology 2007; 72:226-233

## Tumour relapse after radical prostatectomy

- PSA value >2 ng/ml is a bad prognostic factor
- salvage RT should be performed as early as possible
- therefore, the most interesting patient population in the post-surgical situation would therefore present *very low PSA values: challenge for PET*

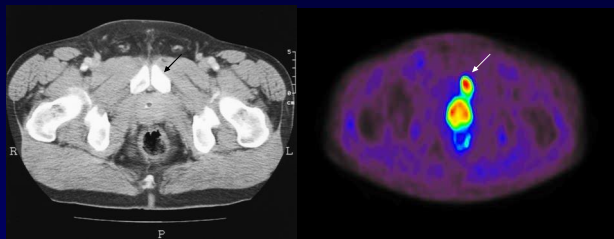
## The world beyond FDG: [<sup>11</sup>C]Choline

Hara et al. *J Nucl Med* 1998;**39**:990-995



'Choline kinase activity is increased in neoplasia which leads to increased production of phosphorylcholine, a necessary constituent for cell membranes and a second messenger involved in (tumour) proliferation'

## [<sup>11</sup>C]choline PET in metastatic prostate cancer

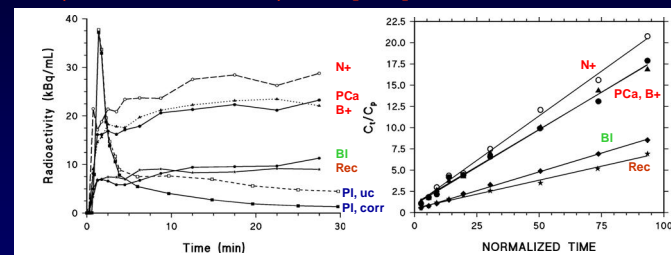


CT

[<sup>11</sup>C]choline PET

Sutinen et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:317-324

## Dynamic imaging of prostate cancer (PCa), its metastases (N+, B+), & selected normal tissues (Bladder, Rectum) with [<sup>11</sup>C]choline and PET

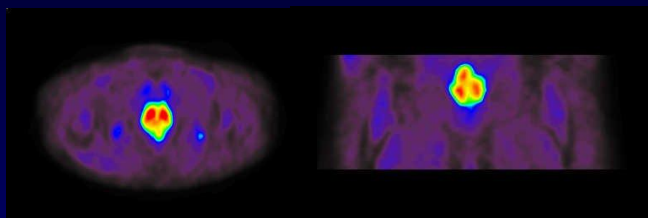


Tissue uptake

Graphical analysis

Sutinen et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:317-324

## [<sup>11</sup>C]choline PET: prostate hyperplasia



axial view

coronal view

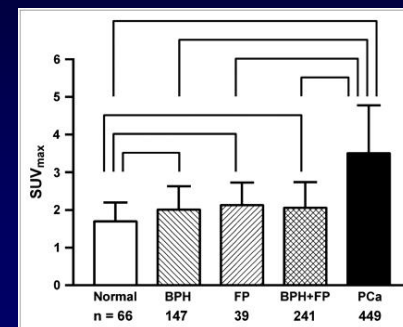
Overlap between SUVs of carcinoma and hyperplasia

mean ± SD	(5.6 ± 3.2)	(3.5 ± 1.0)
range	(1.9 – 15.5)	(2.0 – 4.5)



## Imaging Prostate Cancer with <sup>11</sup>C-Choline PET/CT

Reske et al. *J Nucl Med* 2006;47:1249-1254



## Imaging Prostate Cancer with <sup>11</sup>C-Choline PET/CT

Reske et al. J Nucl Med 2006;47:1249-1254

### • Results:

- The SUV in PCa tissue was 3.5 +/- 1.3 and significantly higher than that in prostate tissue with benign histopathologic lesions (2.0 +/- 0.6)
- The maximal SUV did not correlate significantly with PSA or Gleason score but did correlate with T stage (P = 0.01)

### • Conclusion:

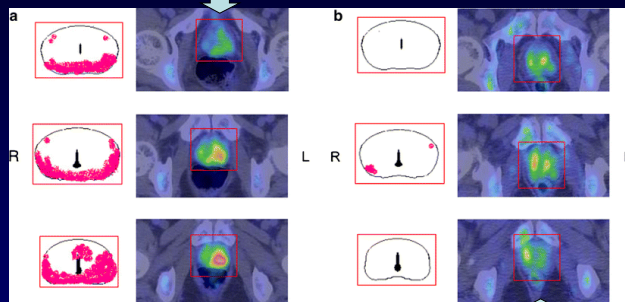
- <sup>11</sup>C-Choline PET/CT can accurately detect and locate major areas with PCa and differentiate segments with PCa from those with benign hyperplasia, chronic prostatitis, or normal prostate tissue. The maximal tumoral <sup>11</sup>C-choline uptake is related to pT stage

## <sup>11</sup>C-Choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy

- 19 prostate cancer patients with histologic sextant analysis (group A) and in 6 prostate cancer patients before and after anti-androgenic hormonal therapy (group B)
- **Group A: only 72% sensitivity, 43% specificity, 64% PPV, 51% NPV, 60% accuracy**
- No significant correlation between SUV<sub>(max)</sub> and PSA levels, Gleason score or pathological stage
- **Group B: <sup>11</sup>C-Choline uptake significantly (p<0.05) decreased after therapy compared to baseline (SUV<sub>max</sub> 6.4±4.6 vs 11.8±5.3)**

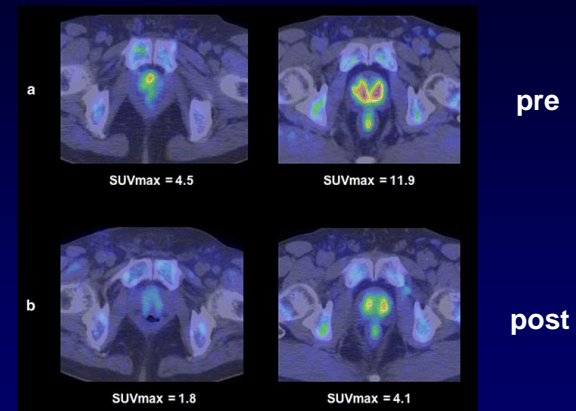
Giovacchini et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1065-1073

**A.** Prostate cancer of large size that extends bilaterally in the anterior part of base, middle and apex of the gland. In the apex, there is preponderance of malignant cells in the left lobe. PET/CT demonstrates diffuse uptake of the tracer in the upper left lobe, while negligible activity is seen on the right side. In the left middle lobe and apex, a focal intense uptake is clearly visible, while in the contra-lateral side, the increased [<sup>11</sup>C]choline uptake retains the diffuse pattern. Highest activity and largest volume of malignant cells are concordantly found in the left inferior apex. All sextants had SUV<sub>max</sub> greater than 2.5.



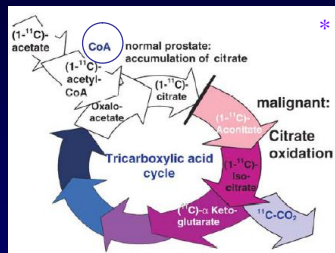
**B.** smaller cancer limited to the middle lobe is represented, with a slight preponderance on the right side. PET/CT shows inhomogeneous uptake of [<sup>11</sup>C]choline in the whole gland, which appears maximal in the middle lobe. All sextants, with the exclusion of the left inferior lobe, had SUV<sub>max</sub> greater than 2.5, although cancer was limited to the middle lobe

## Treatment response: anti-androgenic R<sub>x</sub>



Giovacchini et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1065-1073

## <sup>11</sup>C-acetate: scheme of presumed metabolism in differentiated prostate cancer



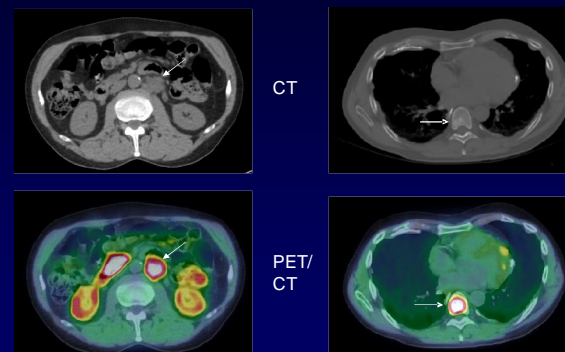
\*\*\* Acetyl-CoA synthetase activity is differently expressed in normal and malignant cells.....due to the early activation of "de novo" fatty acid synthesis\*\*\*, acetate is incorporated into newly synthesized lipids of malignant cells'

\*Fricke et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:607-611

\*\*Soloviev et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:942-949

\*\*\*Regulated by the PI3K/Akt pathway

## <sup>11</sup>C-acetate PET: metastatic prostate cancer



PSA 5 ng/ml

Turku PET Centre

## <sup>18</sup>F-analogs of choline\*

### Best characterized: <sup>18</sup>F-FCH

- Transport, phosphorylation, lipid incorporation like choline

### Advantages over <sup>11</sup>C-choline:

- Distribution possible (sharper images because of shorter positron range of <sup>18</sup>F)

### Disadvantages:

- Rapidly excreted in urine, special scanning protocols required



\*modified from CME lecture by van Waarde

## [<sup>18</sup>F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients

Cimitan et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1387

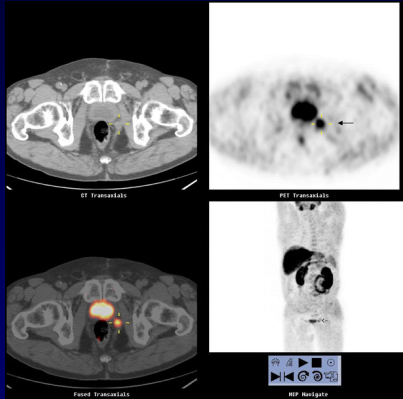
Tutkittiin 100 potilasta, joilla hoitojen jälkeen PSA nousi seurannassa (>0.1 ng/ml): prostatektomia 58 potilaalle, sädehoidettu 21 ja hormonihoito 21 potilasta

Tulokset: 54 potilaalla FCH PET/CT positiivinen (PSA keskimäärin 48.28 ng/ml) ja 46 potilaalta ei löytynyt kertymiä (PSA keskimäärin 1.98 ng/ml)

Yhteenveto: FCH PET/CT hyödyllinen hoidon kannalta vasta kun PSA > 4 ng/ml

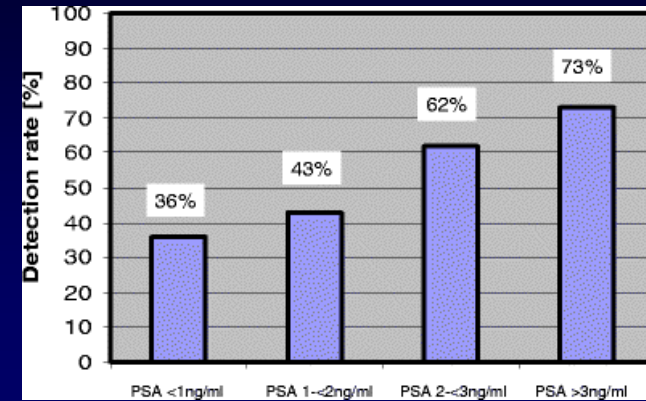
[18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. Cimitan et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 1387

Aiemmin prostatektomia, seurannassa PSA noussut 0.8->2.5 ng/ml



<sup>11</sup>C-Koliini PET/CT, taudin uusiutumisen toteaminen ja PSA

(N = 63 pt) Krause et al. Eur J Nucl Med Imaging 2008; 35:18-23



## Yhteenveto PET-CT ja Urologiset maligniteetit

- Prostatektomian jälkeen taudin varhaisen uusiutumisen toteaminen Asetaatti/Koliini- PET/CT:llä hyväksytty indikaatio (paikallinen tauti vs. levinnyt)
- Seminooman hoitovasteen arviointi ja taudin uusiutumisen toteamisessa FDG PET/CT:llä Medicare-hyväksyntä (varauksella non-seminooma)
- Edelleen tarvitaan lisää tutkimusnäyttöä PET/CT:n roolista kokonaisuudessaan urologisten syöpien kuvantamisessa ennen rutiinomaista kliinistä käyttöä
- Luuston gammakuvauksen herkkyyttä voidaan merkittävästi lisätä SPET-menetelmän avulla planaarikuviin nähden

### Suosittelavaa lukemista:

- Molecular Positron Emission Tomography and PET/CT Imaging in Urological Malignancies. Powles T et al. European Urology 2007; 51: 1511-1521
- Positron Emission Tomography and PET/CT of Urological Malignancies: An Update Review. Bouchelouche K and Oehr P. Journal of Urology 2008; 179: 34-45



Kiitos !!!