Baseline [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT before [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy: Value of PSMA-Uptake Thresholds in Predicting Targetable Lesions

Daniel Gröner
Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt

cancers

MDPI

Article

Baseline [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT before [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy: Value of PSMA-Uptake Thresholds in Predicting Targetable Lesions

Daniel Groener [1], Sina Schneider [1], Justus Baumgarten [1], Christian Happel [1], Konrad Klimek [1], Nicolai Mader [1], Christina Nguyen Ngoc [1], Jennifer Wichert [1], Philipp Mandel [2], Nikolaos Tselis [3], Frank Grünwald [1] and Amir Sabet [1,*]

Received: 11 November 2022
Revised: 10 January 2023
Accepted: 10 January 2023
Published: 12 January 2023

1 Department of Nuclear Medicine, University Hospital Frankfurt, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany; daniel.groener@kgu.de (D.G.); sina.schneider@kgu.de (S.S.); justus.baumgarten@kgu.de (J.B.); christian.happel@kgu.de (C.H.); konrad.klimek@kgu.de (K.K.); nicolai.mader@kgu.de (N.M.); christina.nguyenngoc@kgu.de (C.N.N.); jennifer.wichert@kgu.de (J.W.); frank.gruenwald@kgu.de (F.G.)
2 Department of Urology, University Hospital Frankfurt, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany; philipp.mandel@kgu.de
3 Department of Radiation Oncology, University Hospital Frankfurt, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany; nikolaos.tselis@kgu.de
* Correspondence: amir.sabet@kgu.de; Tel.: +49-(0)-69-6301-6803

Wie hoch ist eine „ausreichende PSMA-Expression“ vor RLT?

LuPSMA-trial[1] TheraP[2]	• 1,5-fache Uptake im Vergleich zum Leberparenchym • Keine FDG-positiven/PSMA-negativen Läsionen

[1]Hofman et al. 2018 [2]Hofman et al. 2021

VISION	• Uptake in Zielläsionen (LK >2,5 cm, Visz. >1,0 cm) oberhalb des Leber-Uptakes

Sartor et al. 2021

EANM/SNMMI guideline[4]	• Uptake in Zielläsionen (>1,0 cm) > 0,5-fache des Parotis-Uptakes (entspr. ca. 1,0 x Leber-Uptake)

Kratochwil et al. 2023

Basischarakteristik

- 718 Läsionen in 61 Patienten
- prä- und posttherapeutische ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT
- progredientes mCRPC unter Leitlinientherapie
- interdisziplinäre Indikationsstellung

Table 1. Baseline characteristics of treated patients.

Value	Normal Range	All Patients (n = 61)
Age		72 (67–78)
PSA (μg/L)	(<4)	69 (7–181)
Hemoglobin (g/L)	(13.5–17.5)	11.9 (10.9–13.3)
White blood cells (10^9/L)	(3.92–9.81)	6.07 (4.84–7.64)
Platelets (10^9/L)	(146–328)	231 (189–267)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	(42–98)	85 (76–96)
Alkaline phosphatase (U/L)	(40–130)	82 (60–141)
LDH (U/L)	(<248)	242 (211–277)
Gleason score *		
<8		15 (27)
≥8		40 (73)
ECOG performance status		
1		29 (48)
2–3		9 (15)
Tumor load		
Low		10 (16)
Intermediate		14 (23)
High		37 (61)
Sites of metastases		
Bone		52 (85)
Lymph node		48 (79)
Visceral		12 (20)
Bone + Lymph node		39 (64)
Bone + Lymph node + Visceral		10 (16)
Prior systemic therapies for mCRPC		
Abiraterone		37 (61)
Enzalutamide		33 (54)
^{223}Radium-dichloride		17 (28)
Docetaxel		28 (46)
Cabazitaxel		12 (20)

Data presented with median and interquartile range (IQR) or n (%) *: for available patients (n = 55), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PSA: prostate-specific antigen, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

Tumormanifestationen (n=718)

- bis 10 Läsionen pro Manifestationsgebiet (Knochen, Lymphkn., Viszeral, Lokal/-Rezidiv)
  - pro Manifestationsgebiet Einschluss der Läsion mit dem niedrigsten und höchsten Uptake
- SUV_{max}, SUV_{mean} und Tumor-zu-Leber-Ratio (TLR)
- Visuelles Grading (V-Score): oberhalb Blutpool (1), Leber (2), Speicheldrüsen (3)
- Median 12 (IQR 7-17) Tumorläsionen pro Patient

Site	*n*	SUV_{max}	SUV_{mean}	*TLR*	*V-Score*		
					1	*2*	*3*
Bone	507	13.99 (8.15-22.11)	8.67 (5.06-13.59)	3.36 (2.05-5.65)	34	87	386
Lymph node	181	14.43 (8.64-25.95)	8.81 (5.51-16.93)	3.54 (1.88-7.27)	6	38	137
Visceral	22	13.00 (6.92-16.50)	8.15 (4.85-13.30)	2.59 (1.36-3.67)	1	4	17
Primary/prostate	8	17.52 (7.99-26.82)	10.22 (4.59-15.42)	3.76 (2.04-6.34)	1	1	6
All lesions	718	14.11 (8.25-23.01)	8.72 (5.09-14.39)	3.36 (1.98-5.70)	42	130	546

Radioligandentherapie mit ^{177}Lu-PSMA-617

- mittlere Aktivität pro Zyklus: 6.9±1.4 GBq
- mediane Zyklenzahl/Patient: 4 (IQR 3-6)
- 6-8 wöchige Intervalle
- mittlere kumulative Aktivität: 29.0±17.5 GBq

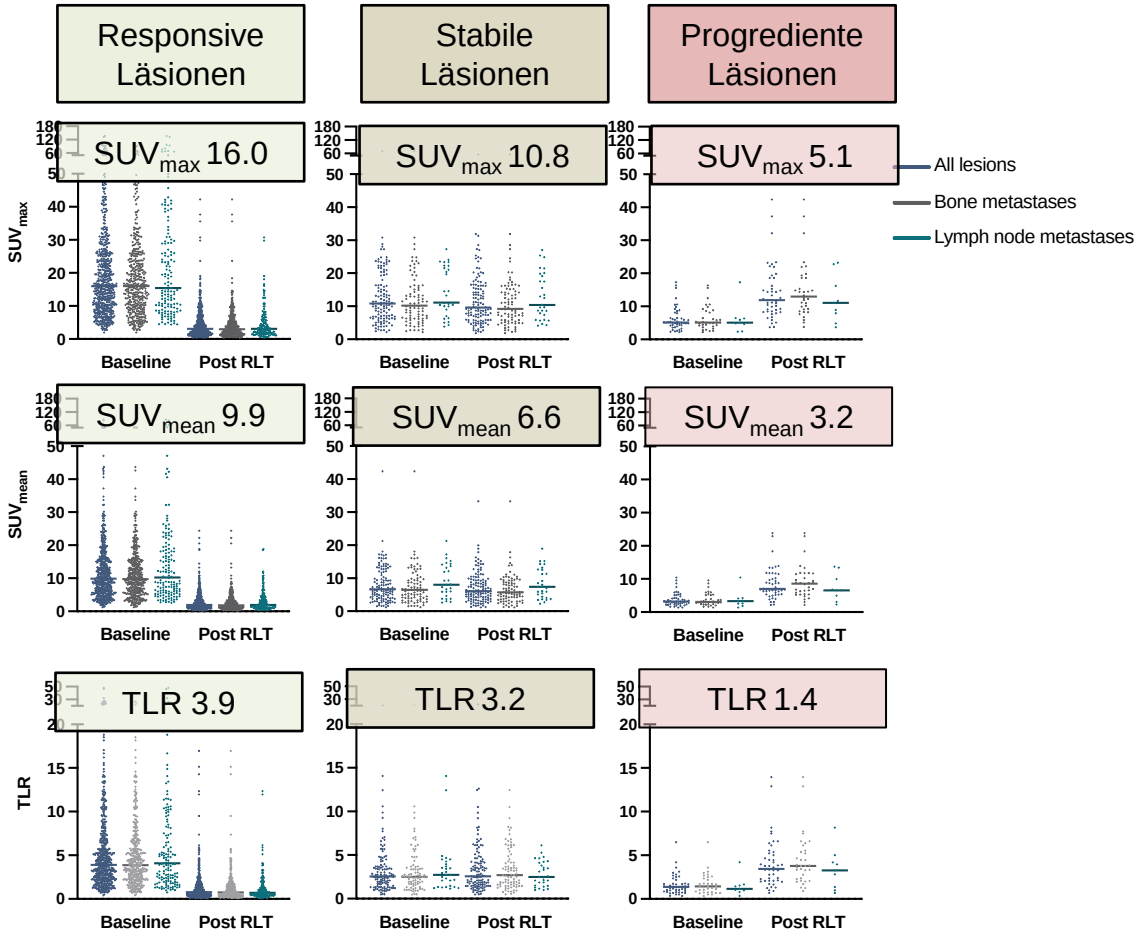
Assessment im PET/CT mit ^{68}Ga-PSMA-11

≥ 30% SUV_{max} Reduktion (responsive Läsion)
< 30% SUV_{max} Veränderung (stabile Läsion)
≥ 30% SUV_{max} Erhöhung (progrediente Läsion)

Verlauf der Tumorläsionen unter RLT

Site	*n (%)*			
	Total	Responsive Läsionen	Stabile Läsionen	Progrediente Läsionen
Bone	507	389 (77)	84 (17)	34 (7)
Lymph node	181	143 (79)	29 (16)	9 (5)
Visceral	22	12 (55)	7 (32)	3 (14)
Primary/prostate	8	6 (75)	1 (13)	1 (13)
All lesions	718	550 (77)	121 (17)	47 (7)

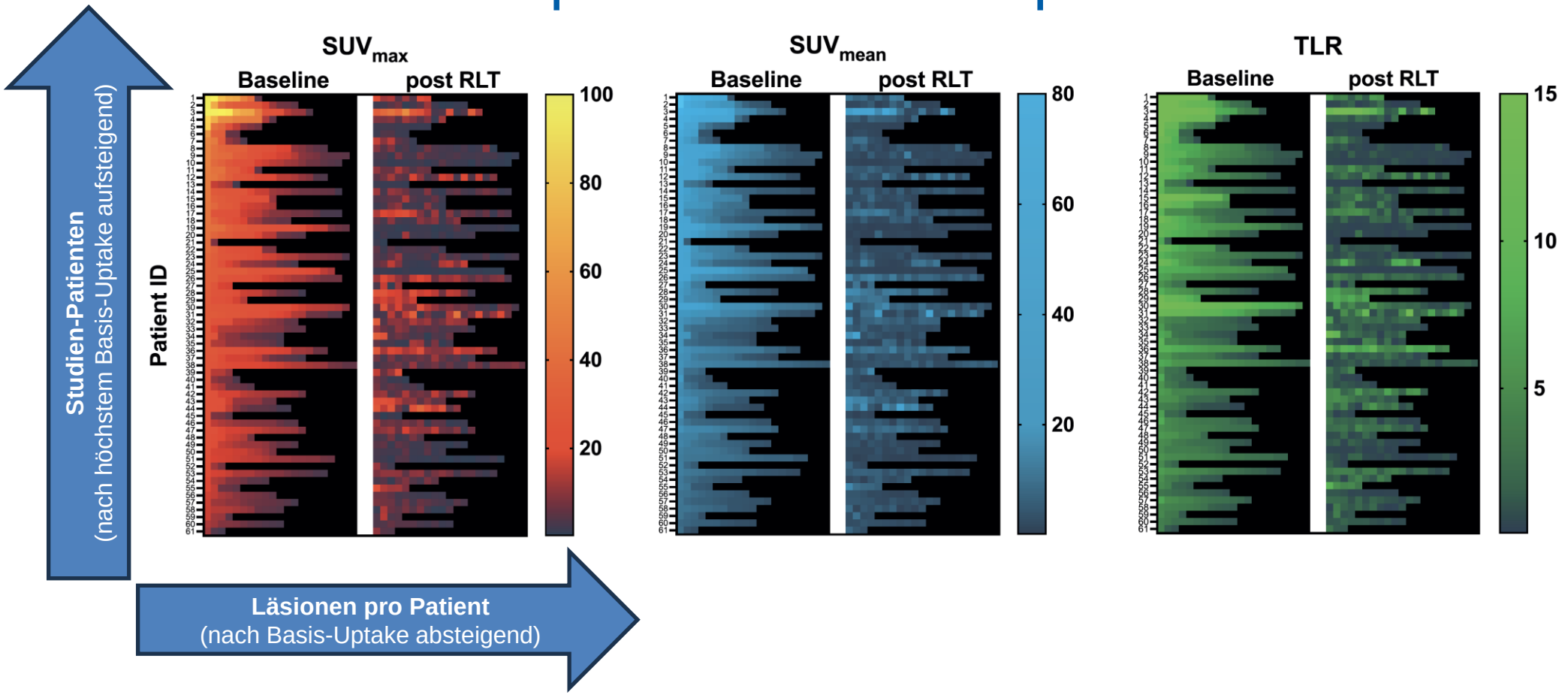
Verlauf der Tumorläsionen unter RLT (2)



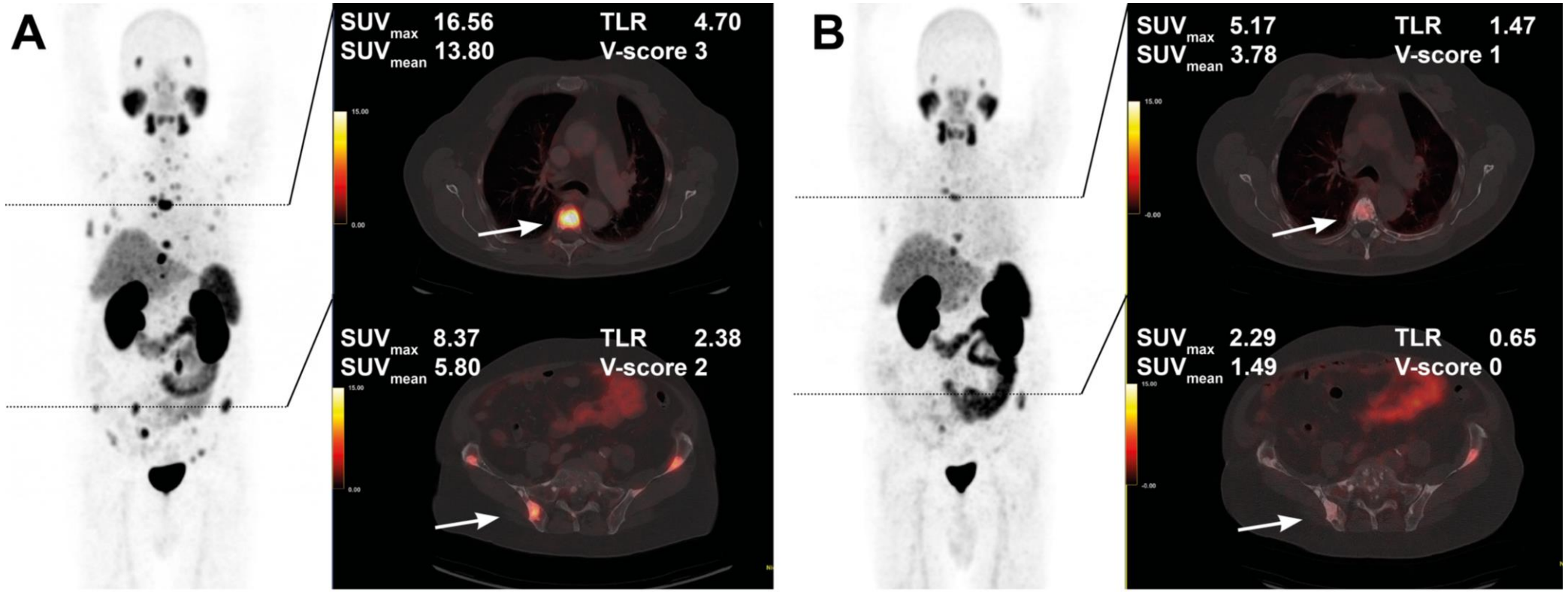
Läsionsansprechen nach Einschluss-Cutoffs

Threshold (related to SUV_{mean} liver)		*Total*	*n (% of total)*			*Predictive value for PL*		*OR (95% CI) for lesion progression*
			RL	*SL*	*PL*	*PPV*	*NPV*	
1.00	< 1.00	42	19 (45)	9 (21)	14 (33)	33%	95%	9.74 (4.69-20.23), p<0.001
	≥ 1.00	676	531 (79)	112 (17)	33 (5)			
1.50	< 1.50	123	64 (52)	30 (24)	29 (24)	24%	97%	9.89 (5.28-18.52), p<0.001
	≥ 1.50	595	486 (82)	91 (15)	18 (3)			
1.76	< 1.76	155	85 (55)	35 (23)	35 (23)	23%	98%	13.39 (6.75-26.56), p<0.001
	≥ 1.76	563	465 (83)	86 (15)	12 (2)			
2.00	< 2.00	183	105 (57)	42 (23)	36 (20)	20%	98%	11.67 (5.80-23.48), p<0.001
	≥ 2.00	535	445 (83)	79 (15)	11 (2)			

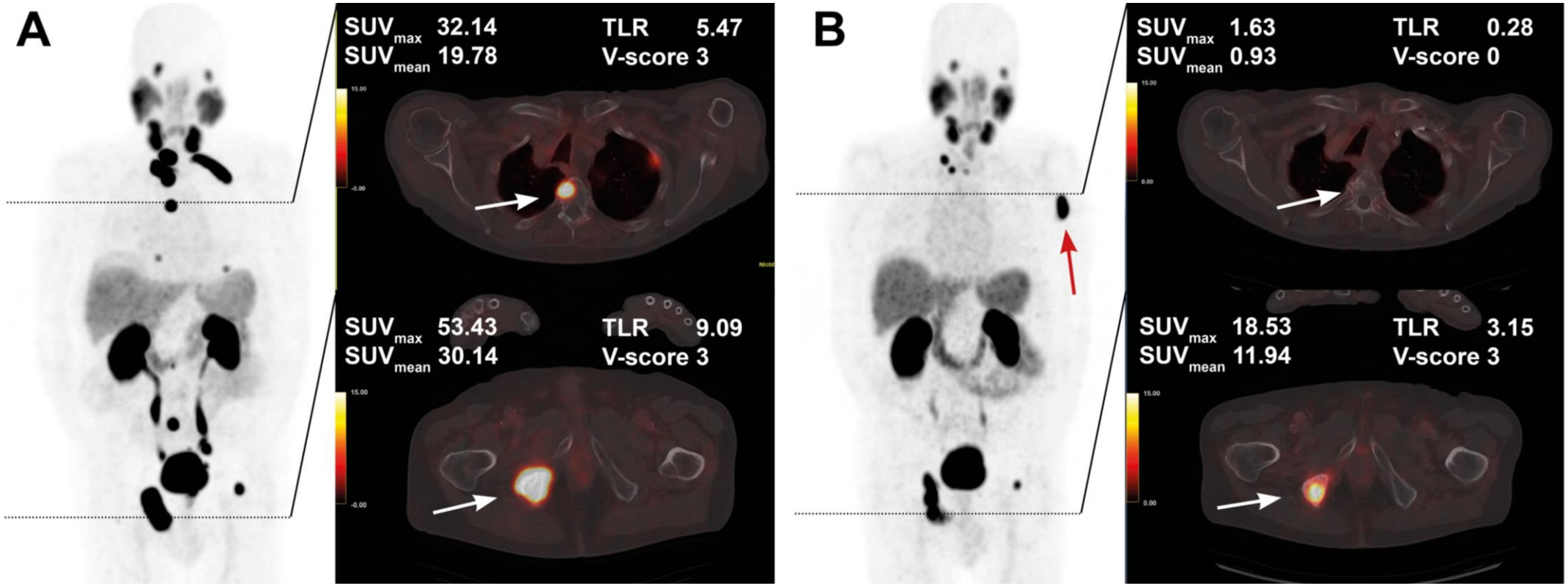
Heatmap Läsionsverlauf pro Patient



Patientenbeispiel 1



Patientenbeispiel 2



Visuelles Scoring (V-Score[1])

Responsive Läsionen

Stabile + progrediente Läsionen

V-Score[1]	Referenz
3	≥ Parotis-Uptake
2	≥ Leber-Uptake; < Parotis-Uptake
1	≥ Blutpool; < Leber-Uptake
0	< Blutpool

Cave: Referenzorgane unter RLT nicht konstant

[1] Ceci, F. *et al.* E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol I* **48**, 1626–1638 (2021).

Zusammenfassung

- Läsionen mit einem Uptake deutlich oberhalb des Leber-Uptakes haben eine hohe Ansprechrate (>70%)
- Auch unterhalb gängiger Einschluss-Cutoffs bleiben Tumorläsion überwiegend durch die RLT kontrollierbar
- Das visuelle Scoring (V-Score) hat einen nur limitierten Nutzen für die Beurteilung des Therapieansprechens
- Läsionen, die auf die initialen (3-6) Therapiezyklen ansprechen, bleiben anhand des Uptakes häufig weiterhin durch die RLT adressierbar

Vielen Dank

Dr. med. Daniel Gröner
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt

069/6301-6803
info-nuklearmedizin@kgu.de

Klinik für Nuklearmedizin

Prof. Dr. Frank Grünwald
PD Dr. Amir Sabet
Dr. Christina Schoeler
Dr. Nicolai Mader
Konrad Klimek
Sina Schneider
Dr. Christian Happel
Dr. Justus Baumgarten
Dr. Jennifer Wichert

Klinik für Urologie

Prof. Dr. Felix Chun
Prof. Dr. Philipp Mandel

Klinik für Strahlentherapie

Prof. Dr. Claus Rödel
Prof. Dr. Nikolaos Tselis