

18F-PET-PSMA-1007 en la estadificación y reestadificación del cáncer de próstata: experiencia de un solo centro

18F-PET-PSMA-1007 in the staging and re-staging of prostate cancer: a single center experience

Miguel Angel Bergero¹, Lucas Costa², Patricio Modina¹,
María Arceluz³, Liliana Ríos³, Fernando Faccio³

1. Departamento de Urología del Sanatorio Privado San Gerónimo, Santa Fe, Argentina.

2. Unidad de Bioestadísticas del Departamento de Urología del Sanatorio Privado San Gerónimo, Santa Fe, Argentina.

3. Departamento de Medicina Nuclear del Sanatorio Privado San Gerónimo, Santa Fe, Argentina.

RESUMEN

El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) es una innovación disruptiva en las imágenes de cáncer de próstata. El objetivo de este trabajo fue valorar la concordancia diagnóstica del 18F-PSMA con los métodos diagnósticos estándares en la estadificación y reestadificación del cáncer de próstata.

Material y métodos: se presenta desde un estudio transeccional descriptivo analítico no intervencionista de concordancia entre métodos complementarios.

Resultados: de los 170 pacientes, 34,7% fueron estadificación y 65,3% reestadificación con una edad media de 68.6 ± 7.4 años. La positividad en estadificación fue para PSMA del 30,5%, tomografía computada del 3,4% y centellograma óseo del 6,8%, con una muy baja concordancia. Además, el PSMA mostró una positividad del 48,3% en D'Amico alto riesgo contra 0% en D'Amico bajo riesgo. La positividad del grupo de reestadificación fue para PSMA del 86,5 %, tomografía computada del 4,5 % y centellograma óseo del 9,1%, con una muy baja concordancia. Además, a mayor PSA gatillo, mayor proporción de PET-PSMA positivo; fue del 100% cuando el PSA gatillo era ≥ 2 ng/ml.

Conclusión: en nuestro análisis, observamos una alta positividad del PET-PSMA en la estadificación del cáncer de próstata. Principalmente, se observó esto en los pacientes con un alto riesgo de D'Amico y una muy alta positividad del PET-PSMA en la reestadificación del cáncer de próstata al compararlo con los métodos estándares en ambos grupos.

Palabras claves: cáncer de próstata, tomografía por emisión de positrones, PSMA, PSMA-1007

SUMMARY

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a disruptive innovation in prostate cancer imaging. The objective was to assess the diagnostic concordance of 18F-PSMA with standard diagnostic methods in the staging and restaging of prostate cancer.

Material and methods: we presented a non-interventionist analytical descriptive study of concordance between complementary methods.

Results: of the 170 patients, 34.7% underwent staging and 65.3% restaging with a mean age of 68.6 ± 7.4 years. The positivity in staging was for PSMA 30.5%, computed tomography 3.4% and bone scan 6.8% with a very low concordance. In addition, PSMA showed a positivity of 48.3% in high D'Amico risk patients versus 0% in low D'Amico risk patients. The positivity of the restaging group was for PSMA 86.5%, computed tomography 4.5% and bone scan 9.1% with a very low concordance. In addition, the higher the PSA trigger, the higher the proportions of positive PET-PSMA, with a 100% positivity when the trigger PSA was ≥ 2 ng/ml.

Conclusion: in our analysis we observed that PET-PSMA presented a high positivity in the staging of prostate cancer. Mainly, we observed it in patients with a high D'Amico risk patients and a very high positivity in the restaging of prostate cancer when it was compared with the standard diagnostic methods.

Keywords: prostate cancer, positron emission tomography computed tomography, PSMA, PSMA-1007

Recibido en julio 2022- Aceptado en julio 2022

Conflicto de interés: ninguno

Received on July 2022 - Accepted on July 2022

Conflicts of interest: none

Correspondencia:

angelbergero@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) es una innovación disruptiva en las imágenes de cáncer de próstata. Su utilización ha transformado el diagnóstico, la estadificación e incluso el tratamiento del cáncer de próstata.¹⁻³

El PSMA es una glicoproteína de transmembrana que se sobreexpresa, en gran medida, en casi todos los cánceres de próstata; los niveles de expresión aumentan con un mayor grado y estadio del tumor. Los ligandos de PSMA son moléculas pequeñas que se unen al sitio activo del dominio extracelular de PSMA.¹

En 2020, el 68Ga-PSMA-11 y luego, en 2021, el 18F-PSMA, fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. Posteriormente, se añadió la exploración con PET-PSMA a la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v1.2022 como método diagnóstico en la valoración del cáncer de próstata.⁴⁻⁷

En nuestra institución, se comenzó a realizar PET-18F-PSMA-1007 en el año 2019 dentro del protocolo IS002591 inscrito en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos, en el que se evaluó la concordancia diagnóstica entre el PET 18F-Colina y el PET 18F-PSMA-1007.⁸ El objetivo de este trabajo fue valorar la concordancia diagnóstica del PET 18F-PSMA-1007 con los métodos diagnósticos estándares –tomografía computada y centellograma óseo– y presentar los resultados en pacientes que fueron estadificados y reestadificados por un cáncer de próstata.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este análisis, se presenta un estudio transeccional descriptivo analítico no intervencionista de concordancia entre métodos complementarios que comenzó en 2019 en el Servicio de Medicina Nuclear del Sanatorio Privado San Gerónimo. Se incluyeron pacientes varones con diagnóstico de cáncer de próstata, a quienes se les realizó una tomografía computada, un centellograma óseo y un PET 18F-PSMA-1007 para la estadificación o reestadificación del cáncer de próstata. Los criterios de

inclusión fueron pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de próstata o bioquímicamente recaídos con valores de PSA (antígeno prostático) séricos > 0,2 ng/mL luego de una prostatectomía radical, >2 ng/mL sobre el valor nadir luego de radioterapia o superior al 25% y > 2 ng/ml por encima del nadir con una testosterona < 50 ng/dl luego de refractariedad a una primera línea de tratamiento sistémico. Todos los pacientes cumplieron con los requerimientos establecidos por el comité de ética de la Universidad Nacional del Litoral antes de ingresar al estudio.

Tomografía por emisión de positrones - tomografía computada con 18F-PSMA-1007

El marcador 18F-PSMA fue producido en el ciclotrón de laboratorios Bacon con el sintetizador IBA Synthera de Radio Pharma Solutions utilizando el kit de síntesis de PSMA-1007 de *ABX advanced biochemical compounds GmbH*.

A los pacientes se les administró 301MBq (255 a 347MBq) de PSMA-1007 marcado con 18F y se obtuvieron imágenes desde la calota hasta el tercio medio de los muslos 93+/- 26, minutos posadministración. La adquisición de las imágenes de PET/CT se realizó en un equipo híbrido Philips GEMINI GXL 16. Para la reconstrucción de las imágenes, se empleó el algoritmo de maximización de expectativa de subconjunto ordenado (OSEM) 3D basado en una implementación de BLOB y LOR, con 3 iteraciones y 33 subconjuntos.

Interpretación del PET-PSMA

La interpretación de las imágenes fue realizada por un médico nuclear y un médico radiólogo mediante un análisis visual o cualitativo y una valoración semicuantitativa a través del SUVmax –valor estandarizado de captación máximo–.

Se consideró como PET-PSMA positivo al incremento focal de la captación del trazador mayor que el fondo y no asociado con la captación fisiológica de este.

La Gammagrafía ósea con 99m Tecnecio MDP

A los pacientes se les administró, aproximadamente, 740 MBq (20mCi) de difosfonato de metileno marcado con 99mTc. Se obtuvieron imágenes de cuerpo entero en incidencias anterior, posterior y cortes SPECT –axial, coronal y axial– del área de interés, entre 2 y 3 horas posinyección, utilizando una cámara gamma SPECT DDD DIAGNOSTIC, Quantum Cam, doble cabezal móvil.

Interpretación del centellograma óseo corporal total

La interpretación de las imágenes fue realizada por un médico nuclear mediante un análisis visual o cualitativo. Se consideró como hallazgo positivo al incremento focal de la captación del radiofármaco no asociado con la captación fisiológica o que sea sugestiva o compatible con otras patologías, como infamatoria/degenerativa cónica.

Tomografía axial computada

Se realizó una adquisición volumétrica del tórax, el abdomen y la pelvis con equipo PHILIPS Access CT 16 filas y posteriores reconstrucciones multiplanares. Se obtuvieron imágenes sin contraste luego de la administración de contraste iodado endovenoso (Opacril 300 1-2ml/kg de peso) en tiempo portal y tardío.

Interpretación de la tomografía axial computada

La interpretación de las imágenes fue realizada por un médico radiólogo mediante un análisis visual o cualitativo. Se consideró como hallazgo positivo la detección de lesiones focales viscerales con densidad de partes blandas y realce luego de la administración de contraste endovenoso o extensión extraprostática local, como así también la detección de ganglios retroperitoneales, ilíacos o inguinales aumentados de tamaño (>10 mm de diámetro transversal) o con pérdida de la arquitectura habitual. También fue considerado como hallazgo positivo la presencia de lesiones óseas con características blásticas o mixtas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables analizadas fueron: edad, PSA gatillo, PSA velocidad, PSA tiempo de duplicación, PSA nadir, tiempo de recaída, puntuación de Gleason, número de biopsias prostáticas positivas, mayor porcentaje de toma de muestra de próstata positiva, estadificación o reestadificación del cáncer de próstata, positividad de la tomografía computada, positividad del centellograma óseo, positividad del PET-PSMA, riesgo de D'Amico y SUV max.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el software SPSS® Statistics v23.0 (IBM Inc. Armonk, NY, EE. UU.). Las estadísticas descriptivas de las variables cualitativas se realizaron mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas fueron evaluadas mediante test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para luego describirlas mediante media y desvío estándar o mediana, y rango intercuartil, según corresponda. Para analizar relación entre variables cualitativas se utilizó el test Chi cuadrado de Pearson. Para determinar la diferencia de medias y medianas entre dos grupos independientes, se llevó a cabo la Prueba T para muestras independientes y la Prueba de Mann-Whitney, respectivamente. La concordancia entre los estudios se evaluó con el índice de Kappa de Cohen; el grado de concordancia se definió de la siguiente manera: = 0, escaso; 0.01-0.20, leve; 0.21-0.40, aceptable; 0.41-0.60, moderado; 0.61-0.80, considerable; 0.81-1.00, casi perfecto. El nivel de significancia fue fijado en α igual a 0.05.

RESULTADOS

Se evaluaron 170 pacientes 59 (34,7%) en el grupo estadificación y 111 (65,3%) en el grupo reestadificación con un promedio de edad de 68.6 ± 7.4 años. En el grupo de reestadificación, el 14,1% realizó radioterapia externa; el 39%, prostatectomía radical; el 11,2%, tratamiento sistémico; y el 2,9%, braquiterapia. Las variables valoradas en ambos grupos se describen en la Tabla 1, mientras que las variables valoradas solo en el grupo reestadificación se describen en la Tabla 2.

Tabla 1: Variables comparables en ambos grupos

Variable	Total	Estadificación	Reestadificación	P
Edad [M±DE]	68,6±7,4	68,3±7,0	68,7±7,7	0,39
Mayor toma de biopsia [Me (RI)]	60(40)	50(60)	60(40)	0,04
Número tomas positivas [Me (RI)]	5(5)	5(8)	5(3)	0,46
PSA gatillo [Me (RI)]	5,6(10,6)	10,6(10)	3(7,2)	0,001
SUV max [Me (RI)]	7,4(11,7)	8,2(10,9)	6,7(12,2)	0,04
Puntuación Gleason biopsia % (n)				
6	8,1(13)	10,7(6)	6,7(7)	
7	44,4(71)	42,9(24)	45,2(47)	
8	29,4(47)	33,9(19)	26,9(28)	0,55
9	14,4(23)	10,7(6)	16,3(17)	
10	3,8(6)	1,8(1)	4,8(5)	

La positividad del grupo de estadificación con PSMA fue del 100% al valorar captación prostática y extraprostática, y de un 30,5% para captación extraprostática. Mientras, la positividad de la tomografía computada fue del 3,4% y la de centellograma óseo fue del 6,8%. Además, se observó que en los pacientes que realizaban estadificación cuando mayor era la puntuación de riesgo de D'Amico mayor eran la proporciones de PET-PSMA positivo (Gráfico 1).

La positividad del grupo reestadificación con PSMA fue del 86,5%. En tanto, la positividad de la tomografía computada fue del 4,5% y la del centellograma óseo fue de 9,1%. También se observó que a medida que aumentaba el PSA gatillo mayor eran las proporciones de PET-PSMA positivo. Fue del 100% cuando el PSA gatillo era ≥ 2 ng/ml (Gráfico 2)

La positividad del PET-PSMA extraprostática y la concordancia entre los métodos de diagnósticos se visualiza en la Tabla 3. En esta tabla, además,

se observa que el PET-PSMA fue superior a los métodos estándares con un muy bajo nivel de concordancia.

DISCUSIÓN

El PET-PSMA es una nueva modalidad de imagen dirigida que puede mejorar la identificación del cáncer de próstata metastásico.⁹⁻¹⁰

La mayoría de la evidencia existente en la literatura es sobre el 68Ga-PSMA, que mostró una positividad del 40% (IC del 95%: 19-64%) para pacientes sometidos a estadificación primaria y del 76% (IC del 95%: 66-85%) para aquellos sometidos a reestadificación en un metaanálisis en el que se analizaron 16 estudios con 1309 pacientes. 926 (70,7%) fueron positivos.¹⁰

No obstante, debido a las características físicas y disponibilidad –producción y entrega– del

Tabla 2: Variables solo en grupo reestadificación

Variable	Total
Tiempo a la recaída [Me (RI)]	29(50)
PSA previo al tratamiento [Me (RI)]	11,3(15,1)
PSA Nadir [Me (RI)]	0,11(0,79)
PSA Velocidad [Me (RI)]	1,6(4,9)
PSA Tiempo de duplicación [Me (RI)]	7,3(8,5)
Puntuacion Gleason postquirúrgico % (n)	
6	3,4(2)
7	49,2(29)
8	22,0(13)
9	25,4(15)
10	0
Estadificación pT % (n)	
2	70,8 (40)
3a	22,4(12)
3b	6,8(4)

68Ga-PSMA aumentó el interés por los compuestos de PSMA marcados con 18F-PSMA. A diferencia del 68Ga-PSMA, 18F-PSMA presenta una vida media radiactiva larga (110 minutos) que permite la distribución a centros periféricos de manera más eficiente. Además, el 18F-PSMA mostró una alta resolución espacial con baja energía (0,65 MeV) y una baja excreción urinaria, debido, principalmente, a su excreción hepática, lo que ofrece una mejor valoración locorregional adyacente a la vejiga y los uréteres.¹¹

Chikatamarla realizó una revisión retrospectiva de 194 pacientes consecutivos que se sometieron a PET 18F-PSMA-1007 para la estadificación primaria del cáncer de próstata. Se constató que la positividad del PET 18F-PSMA-1007 fue del 34% y que los pacientes con una puntuación de riesgo alta, según la European Urological Association, tenían una positividad del 43% contra una puntuación de riesgo baja de la European Urological Association, cuya positividad fue del 13%.¹² En nuestro análisis, la positividad del PET 18F-PSMA-1007 para la es-

Tabla 3: Concordancia entre los métodos de diagnósticos*Estadificación F18-PET/PSMA*

N=59	TC	PSMA	FN	FP	Índice Kappa	P
N1	2 (3.4%)	14 (23.7%)	12	0	0.2	0.01
M1a	0	4 (6.8 %)	4	-	-	-
M1b	0	4 (6.8%)	4	-	-	-
M1c	0	1 (1.7%)	1	-	-	-
N=59	CO	PSMA	FN	FP	Índice Kappa	P
M1b	2 (3.4%)	4 (6.8%)	2	2	0.46	0.001

Reestadificación F18-PET/PSMA

N=111	TC	PSMA	FN	FP	Índice Kappa	P
N1	0	42 (38.2 %)	42	-	-	-
M1a	2 (1.8%)	16 (14.8%)	16	1	0.07	0.17
M1b	3 (2.7%)	16 (14.8%)	16	1	0.15	0.02
M1c	0	5 (4.5%)	5	-	-	-
N=111	CO	PSMA	FN	FP	Índice Kappa	P
M1b	10 (9.1%)	18 (16.4%)	10	2	0.51	0.001

-.: valor nulo o no calculado.

tadificación primaria fue del 30,5% sin poder constatarse concordancia entre métodos diagnósticos, ya que el PET 18F-PSMA-1007 mostró siempre superioridad contra los métodos de diagnóstico estándares. Así también se constató una positividad para PET 18F-PSMA-1007 del 48,3% en los pacientes con una puntuación de D'amico de alto riesgo contra la ausencia de positividad en los pacientes con una puntuación de D'amico de bajo riesgo.

Sachpekidis evaluó 25 pacientes consecutivos con recaída del cáncer de próstata luego de un tratamiento curativo que realizaron un PET 18F-PSMA-1007 y observó una tasa de detección del 67% con una mediana de PSA para el grupo de positivos de 3,6 ng/ml contra una mediana para el grupo de negativos de 0,7 ng/ml, respectivamente.¹³ Giesel analizó 251 pacientes con un cáncer de próstata recaído después de una prostatectomía radical en

Gráfico 1: Proporciones de positividad de los métodos de diagnóstico estándar y PET-PSMA según la puntuación de riesgo de D'Amico en la estadificación del cáncer de próstata.

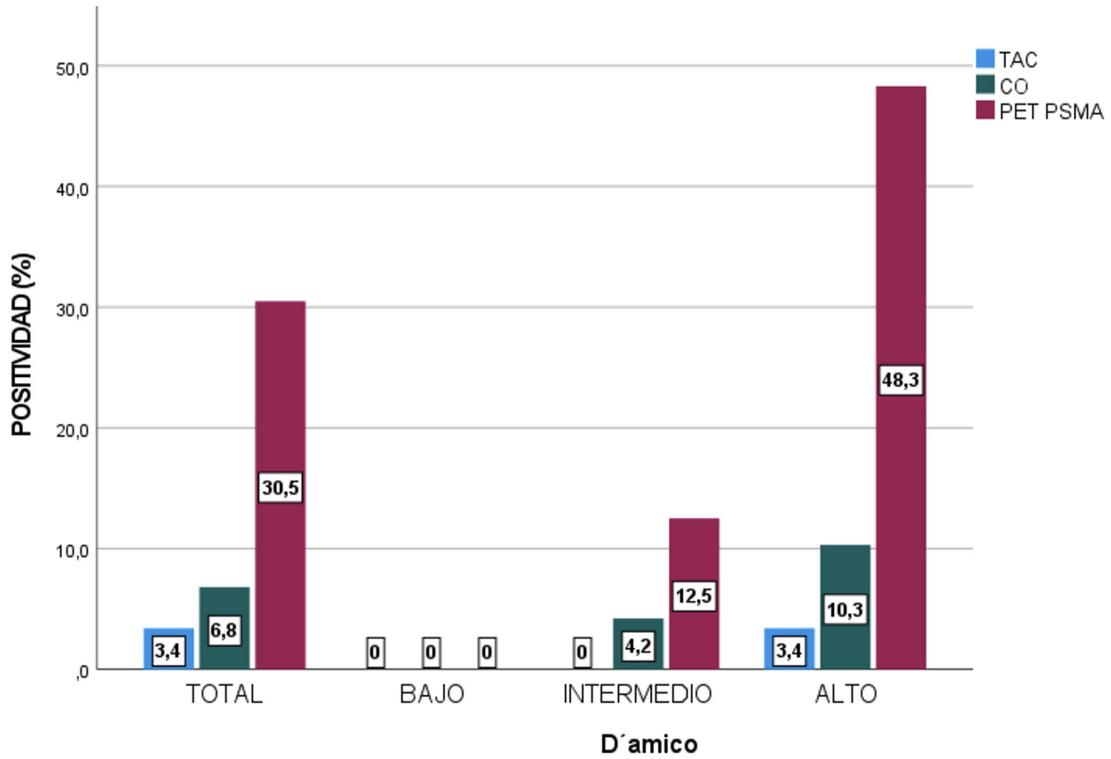
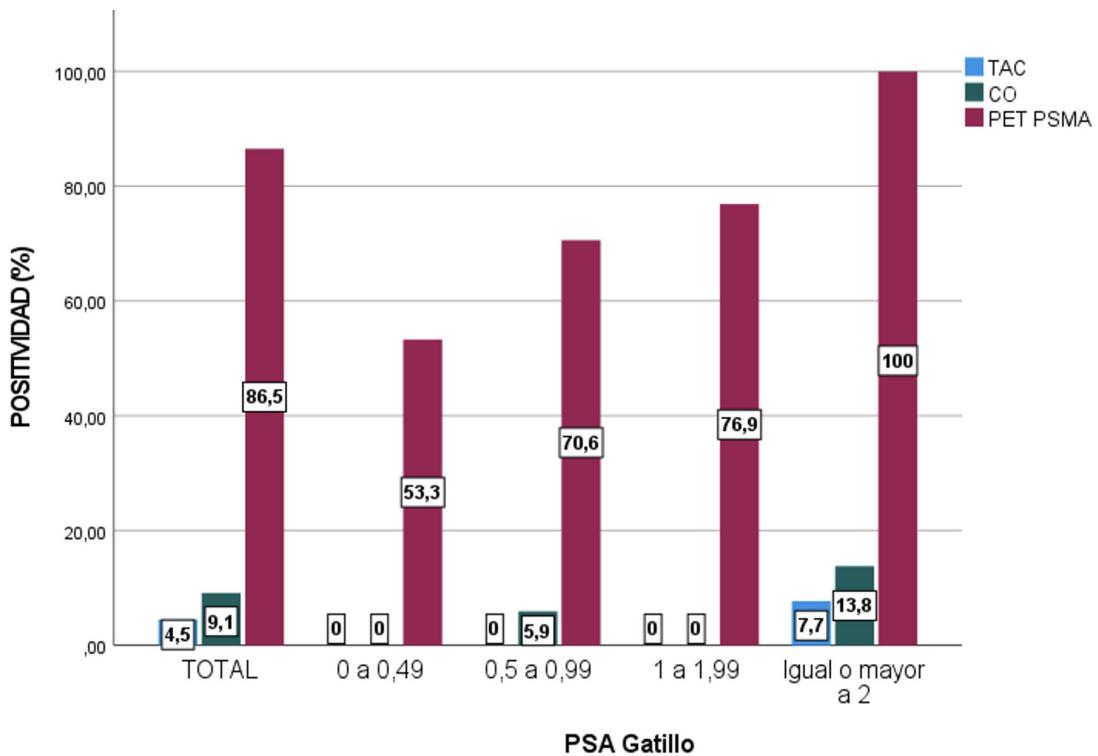


Gráfico 2: Proporciones de positividad de los métodos de diagnóstico estándar y PET-PSMA, y proporciones de positividad de PET-PSMA según el PSA gatillo en la reestadificación del cáncer de próstata.



un análisis retrospectivo, en el cual se demostró que el 81,3% tenían evidencia de recurrencia en el PET 18F-PSMA-1007. Además, constató que las tasas de detección fueron del 94%, 91%, 74,5% y 61,5% para niveles de PSA ≥ 2 , entre 1 a < 2, 0,5 a < 1 y 0,2 < 0,5 ng/mL, respectivamente. El 18F-PSMA-1007 reveló metástasis N1 en el 40,6 %, M1a retroperitoneo en el 19,5 % M1a supradiaphragmáticas en el 12,0 %, M1b en el 40,2 % y M1c en el 3,6 % de los pacientes, respectivamente.¹⁴ Witkowska-Patena estudió prospectivamente con PET 18F-PSMA-1007 a 40 pacientes consecutivos con recaída del cáncer de próstata después un tratamiento radical –80 % prostatectomía radical y 20 % radioterapia–, que mostró una positividad del 60%. También, evidenció que la tasa de detección fue del 39%, 55% y 100% para PSA < 0,5, entre 0,5 a < 1,0 y 1,0 a $\leq 2,0$ ng/ml, respectivamente. PET 18F-PSMA-1007 mostró metástasis N1 en el 55% y M1b en el 36% de los pacientes.¹⁵ En nuestro análisis, la positividad del PET 18F-PSMA-1007 para la reestadificación fue del 86,5% sin poder constatar concordancia entre métodos diagnósticos, ya que el PET 18F-PSMA-1007 mostró siempre superioridad contra los mé-

todos de diagnóstico estándares. Así también, se constató una positividad para PET 18F-PSMA-1007 del 100%, 70%, 64% y 50% para niveles de PSA ≥ 2 , entre 1 a < 2, 0,5 a < 1 y 0,2 < 0,5 ng/mL, respectivamente.

Aunque nuestro análisis carece del estándar de referencia (histopatología) para evaluar la validez de los resultados del PET 18F-PSMA-1007, esta falencia también se observó en el diseño los artículos valorados en la discusión. No obstante, creemos que presentar los resultados de PET 18F-PSMA-1007 en estadificación y reestadificación agrega evidencia a la literatura y presenta la primera publicación local de este novel radiotrazador.

CONCLUSIÓN

En nuestro análisis, observamos una alta positividad del PET-PSMA en la estadificación del cáncer de próstata. Principalmente, se observó esto en los pacientes con un alto riesgo de D'Amico y una muy alta positividad del PET-PSMA en la reestadificación del cáncer de próstata al compararlo con los métodos estándares en ambos grupos.

BIBLIOGRAFÍA:

- Schwarzenboeck SM, Rauscher I, Bluemel C y cols. PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2017; 58:1545-1552.
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ y cols. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395:1208-1216.
- Hofman MS, Emmett L, Sandhu S y cols. [177Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397:797-804.
- U.S. Food and Drug Administration: FDA approves first PSMA-targeted PET imaging drug for men with prostate cancer. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>.
- Hennrich U, Eder M. [68Ga] Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved 68Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. 23;14:713.
- U.S. Food and Drug Administration: FDA approves second PSMA-targeted PET imaging drug for men with prostate cancer. Available at <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-second-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>.
- Freedman-Cass D, Berardi R, Shead DA y cols. NCCN Guidelines Version 1.2022e Prostate Cancer. Plymouth Meeting, Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network 2021. Available at <https://www.nccn.org/home/>.
- Bergero Miguel, Arceluz María, Costa Lucas y cols. Evaluación de la tomografía de emisión de positrones con 18F-PSMA en el cáncer de próstata recaído bioquímicamente: resultados parciales. *Rev. Arg. de Urol* 2020. 85; 26-33.

9. Huang YT, Tseng NC, Chen YK y cols. The Detection Performance of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 PET/CT in Primary Prostate Cancer: A Systemic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2022.
10. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D y cols. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016. 70; 926-937.
11. Evangelista L, Maurer T, van der Poel H y cols. [68Ga] Ga-PSMA Versus [18F]PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Primary and Recurrent Prostate Cancer. A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol* 2022. 5; 273-282.
12. Chikatamarla VA, Okano S, Jenvey P y cols. Risk of metastatic disease using [18F]PSMA-1007 PET/CT for primary prostate cancer staging. *EJNMMI* 2021. 11; 128.
13. Sachpekidis C, Afshar-Oromieh A, Kopka K y cols. 18F-PSMA-1007 multiparametric, dynamic PET/CT in biochemical relapse and progression of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020. 47; 592-602.
14. Giesel FL, Knorr K, Spohn F y cols. Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2019. 60; 362-368.
15. Witkowska-Patena E, Gizewska A, Dziuk M y cols. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in biochemically relapsed patients with prostate cancer with PSA levels ≤ 2.0 ng/ml. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020. 23; 343-348.