

## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik

Servicio de Oncología, Sección de Imágenes Moleculares y Terapias Metabólicas, CEMIC, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

En la recaída bioquímica posterior al tratamiento definitivo en cáncer de próstata, la localización anatómica y extensión de la enfermedad son fundamentales para definir el tratamiento. Métodos como tomografía computada (TC), centellograma óseo (CO), resonancia magnética (RNM) y PET-Colina son utilizados a pesar de su baja sensibilidad. El PET-PSMA demostró mayor sensibilidad y especificidad que estos estudios, inclusive con bajos niveles de PSA.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la tasa de detección de enfermedad utilizando PET-PSMA en pacientes con adenocarcinoma de próstata con ascenso de PSA luego de tratamiento definitivo local y su asociación con los valores de PSA.

Se incluyeron 45 pacientes con una mediana de edad de 62 años (RIC 60-67). El 55% realizó cirugía como tratamiento primario y 40% tenían un score de Gleason  $\geq 8$ . La mediana de PSA fue de 3.5 ng/ml (RIC 1.1-7.2). Se localizó el sitio de recurrencia en 41 pacientes (91%), con un rédito en base al valor de PSA de: 40%  $<0.5$  ng/ml, 100% 0.5 a  $<1$  ng/ml, 100% 1 a  $<2$  ng/ml, 92% 2 a  $<5$  ng/ml y 100%  $\geq 5$  ng/ml. El 58% de los pacientes tenían enfermedad metastásica.

En nuestro estudio el uso de PET-PSMA tuvo una alta tasa de detección de sitio de recaída.

**Palabras clave:** PET-PSMA, recaída bioquímica

### Abstract

The importance of localization of disease recurrence after definitive treatment in prostate cancer, resides in the fact that changes treatment strategies. Techniques such as computed tomography (CT), bone scan (BS), magnetic resonance image (MRI) and Choline-PET are commonly used despite their low sensibility. PSMA-PET/CT has shown a better sensitivity and sensibility than the previously mentioned modalities, even with low levels of PSA.

Our objective was to evaluate the detection rate of PSMA-PET/CT in patients with a rise in PSA levels after definitive local treatment, and its relationship with PSA values.

Forty five patients were included with a median age of 62 years (ICR 60-67). The 55% undertook surgery as the primary treatment and 40% had a Gleason score  $\geq 8$ . Median PSA was 3.5 ng/ml (ICR 1.1-7.2). Site of recurrence was evident in 41 (91%) of patients, with a detection rate according to PSA values of: 40%  $<0.5$  ng/ml, 100% 0.5 to  $<1$  ng/ml, 100% 1 to  $<2$  ng/ml, 92% 2 to  $<5$  ng/ml and 100%  $\geq 5$  ng/ml. The 58% patients had metastatic disease.

In our study PSMA-PET/CT had a high detection rate.

**Key words:** PSMA-PET/CT, PSA recurrence

## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik

### Introducción

Entre un 27 a 56% de los pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado presentará recurrencia luego del tratamiento definitivo manifestado como ascenso de PSA<sup>1</sup>. Un subgrupo presentará recaída bioquímica aislada, aumento del PSA con tomografía axial computada (TAC) y centellograma óseo (CO) sin evidencia de enfermedad. El ascenso de PSA es definido de acuerdo al tratamiento inicial: PSA >0.2 ng/ml en dos oportunidades luego de la prostatectomía<sup>2</sup> o un aumento de 2 ng/ml por encima del nadir tras la radioterapia<sup>3</sup>.

La localización anatómica de la enfermedad luego de la recaída bioquímica, tiene vital importancia, ya que permite definir entre una estrategia con potencial curativo para los pacientes con recaídas locales o una estrategia paliativa con terapias sistémicas para aquellos con enfermedad diseminada. Sin embargo, la posibilidad de detectar hallazgos patológicos por CO y TC es del 5% y 11-14% respectivamente en pacientes post-prostatectomía<sup>4</sup>, por lo que tienen un rol limitado. En cuanto al PET-Colina, su sensibilidad y especificidad en el escenario de la recaída bioquímica es de aproximadamente 85% y 92%<sup>5</sup>; sin embargo, el rédito desciende con valores bajos de PSA.

El antígeno de membrana próstata específico (PSMA) es una proteína codificada por el gen *FOLH1* que se encuentra tanto en células del tejido prostático benigno como en tejido tumoral. Sin embargo, su expresión se encuentra aumentada en las células tumorales, inclusive de carcinomas indiferenciados de próstata<sup>6</sup>. En un estudio prospectivo reciente, el PET-PSMA ha demostrado una sensibilidad de 92% y un valor predictivo positivo de 0.92<sup>7</sup> para la detección del sitio de recaída en pacientes con recurrencia bioquímica, demostrando en otro estudio ser superior al PET-Colina, especialmente en pacientes con bajos niveles de PSA (<1ng/ml)<sup>8</sup>.

A pesar de su demostrada utilidad, el PET- PSMA no es utilizado de rutina en nuestro país y el acceso al mismo es limitado. Presentamos los resultados de un estudio prospectivo, realizado en un centro académico para evaluar la tasa de detección de enfermedad por PET- PSMA, su localización anatómica y asociación con los valores de PSA séricos en pacientes con adenocarcinoma de próstata con ascenso de PSA luego de tratamiento definitivo.

### Materiales y métodos

Estudio prospectivo no aleatorizado, iniciado por los investigadores en una institución académica la Ciudad de Buenos Aires en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente, con detección de PSA  $\geq$ 0.2 ng/ml en dos determinaciones luego de una prostatectomía radical<sup>2</sup> o un ascenso de PSA de 2 ng/ml por encima del nadir alcanzado luego del tratamiento de radioterapia<sup>3</sup>. No era mandatorio la realización previa de otros estudios diagnósticos como CO, TC, RMN o PET-Colina, pero eran considerados en el estudio si habían sido realizados. La estadificación de la enfermedad se realizó utilizando el sistema TNM 8va. de la AJCC (American Joint Committee on Cancer)<sup>9</sup>.

En los pacientes incluidos, se realizaba PET-CT con 18F-PSMA en un equipo PHILIPS GEMINI 64 TF con reconstrucción TIME OF FLIGHT (TOF). Se utilizó una dosis de 18F-PSMA de 0.8 a 1 mCi/kg. Se realizaba adquisición de imágenes a los 90 minutos, con un *scan* de cuerpo entero a razón de 1 minuto por camilla. Las imágenes fueron analizadas en

## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik

nuestra institución por especialistas en diagnóstico por imágenes y medicina nuclear.

El objetivo primario del trabajo fue evaluar la tasa de positividad del PET-PSMA, la localización de la recurrencia, así como evaluar la asociación entre dicha tasa y los valores séricos de PSA. En los pacientes con centellograma y tomografía, se compararon la tasa de detección entre estos métodos y PET- PSMA.

Se utilizaron estadísticas descriptivas, las variables cualitativas fueron expresadas con frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartilo (RIC). Para evaluar la significancia entre la tasa de detección del PET-PSMA y el rango de PSA sérico, se utilizó la prueba de Fischer.

Se utilizó el *software* IBM SPSS versión 20.

El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y fue registrado en el Registro Nacional de Investigación en Salud (ReNIS) así como en la Autoridad Regulatoria Nuclear. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

### Resultados

Desde septiembre de 2018 a marzo de 2020 se incluyeron 45 pacientes. La mediana de edad fue de 62 años (RIC 60-67). Según la clasificación histológica, el grupo ISUP (*International Society of Urological Pathology*) más frecuente fue el grupo 4 (n=12, 25%). En cuanto al tratamiento, la cirugía fue el más utilizado, con 25 pacientes (55%), de éstos, 8 (18%) recibieron radioterapia adyuvante posterior a la cirugía. La radioterapia fue el tratamiento primario en 20 casos (45%), en dos (4%) de esos casos asociado a terapia hormonal. La mediana de PSA medido al momento de la inclusión fue de 3.5 ng/ml (RIC 1.1- 7.2) y una mediana de tiempo de duplicación del PSA de 9 meses (RIC 5-20.8). Las características clínicas se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características descriptivas de la población total del estudio

## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik

Características	N (%) N=45 (100%)
Edad -años-	
Mediana	62
RIC	60-67
GRUPO ISUP	
1	6 (13)
2	6 (13)
3	10 (22)
4	9 (20)
5	6 (13)
ND	8 (18)
PSA -ng/ml-	
Mediana	3.5
RIC	1.1-7.2
PSADT-meses-	
Mediana	9
RIC	5.0-20.9
Subgrupo PSA	
>0.5 ng/ml	5 (11)
0.5-<1 ng/ml	6 (13)
1-<2 ng/ml	5 (11)
2-<5 ng/ml	13 (29)
≥5 ng/ml	16 (36)
Tratamiento	
Prostatectomía	25 (55)
Radioterapia	20 (45)
Estudios realizados	
TC y CO	16 (36)
PET-Colina	21 (47)

*ISUP: International Society of Urological Pathology; PSA: antígeno prostático específico; PSADT: tiempo de duplicación de PSA; TC: tomografía computada; CO: centellograma óseo; ND: no data*

El estudio de PET-PSMA detectó la localización del sitio de recurrencia en 41 (91%) pacientes, y en 4 no se detectó el sitio anatómico de enfermedad, presentando recaída bioquímica aislada. En estos 4 pacientes se habían utilizado otros métodos de estadificación, los cuales fueron también negativos (3 CO, 1 TC, 1 PET-Colina).

## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

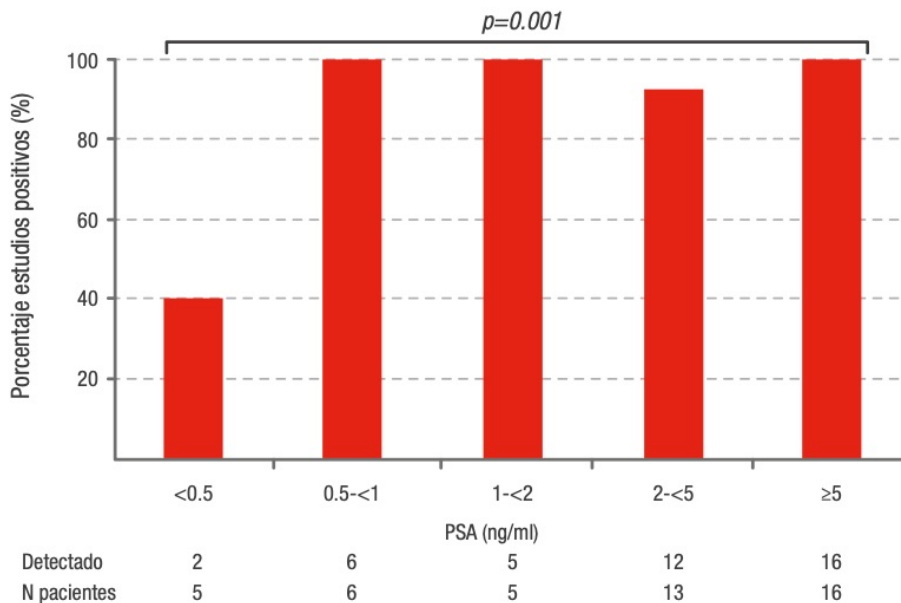
Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik

Se dividió a la población de acuerdo al valor de PSA en 5 subgrupos y se obtuvo la tasa de detección del PET-PSMA: PSA <0.5 ng/ml: 40% (2/5); PSA 0.5 - < 1 ng/ml: 100% (6/6); PSA 1 - <2 ng/ml: 100% (5/5); PSA 2 - <5 ng/ml: 92% (12/13); PSA ≥5 ng/ml: 100% (16/16) (Figura 1). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ).

El cuanto al sitio de recaída más avanzado detectado por PET-PSMA, 7 pacientes (15%) tenían compromiso confinado al lecho prostático, 8 (18%) tenían compromiso ganglionar a nivel pelviano (N1) y 26 (58%) tenían enfermedad a distancia.

El sitio de metástasis más frecuente fue el hueso ( $n=15$ , 33%), seguido del compromiso ganglionar extrapelviano ( $n=13$ , 29%) y 4 casos (9%) tenían compromiso visceral. En 26 (58%) pacientes se detectó compromiso en múltiples sitios. Nueve (20%) pacientes fueron estadificados como M1a, 13 como M1b (29%) y 4 (9%) como M1c (Figura 2).

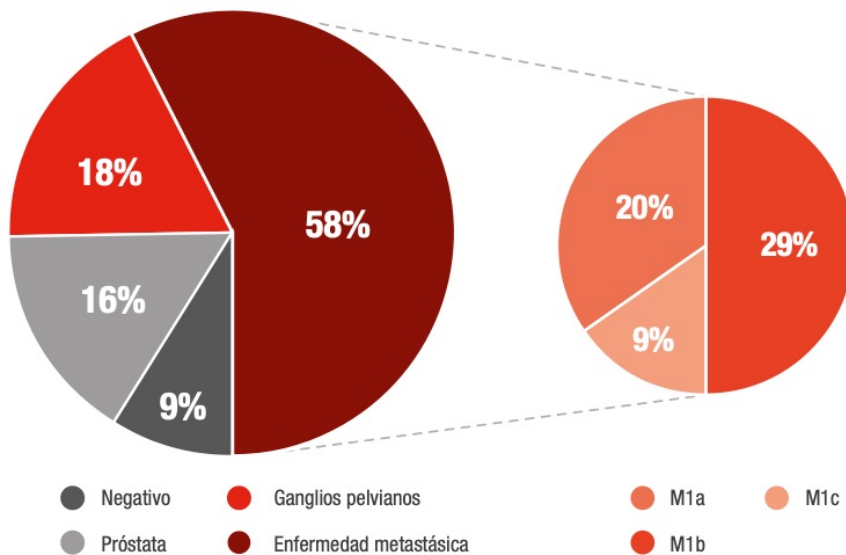
**Figura 1.** Tasa de positividad de PET-PSMA en base a valores de PSA sérico



**Figura 2.** Sitios de localización de enfermedad por PET-PSMA

## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik



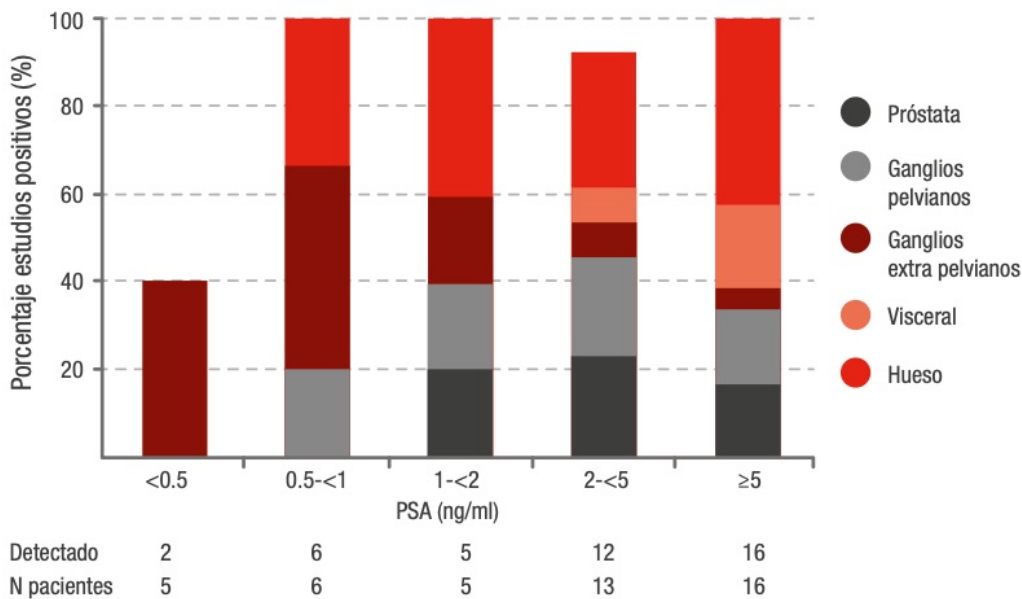
De acuerdo con el valor de PSA, se observó enfermedad visceral en pacientes con valores de PSA  $\geq 2$  ng/ml, entre 2 <5 ng/ml en 8% (1/13) y  $\geq 5$  en 19% de los casos (3/16) (Figura 3).

Adicionalmente al PET-PSMA, 16 (36%) pacientes completaron la estadificación con los métodos estándares de TC y CO. En todos los casos tanto la TC como el CO fueron negativos. El PET-PSMA fue positivo en 15 de los 16 casos (94%), con evidencia de enfermedad avanzada en 12 de ellos. Se realizó PET-Colina en 21 (47%) pacientes, siendo positivo en 12 casos, en los cuales el PET-PSMA también fue positivo. En los 9 casos en los que el PET-Colina no evidenció enfermedad, el PET-PSMA fue positivo en 8 (89%). En pacientes con PSA <1 ng/ml (5 individuos) no se detectaron los sitios de enfermedad con métodos convencionales (2 casos) ni con PET-Colina (3 casos). En este grupo de pacientes que se clasificarían como recaída bioquímica aislada, el PET-PSMA identificó el sitio de enfermedad en 4 pacientes (80%) y en todos los casos presentaban enfermedad metastásica (Figura 4).

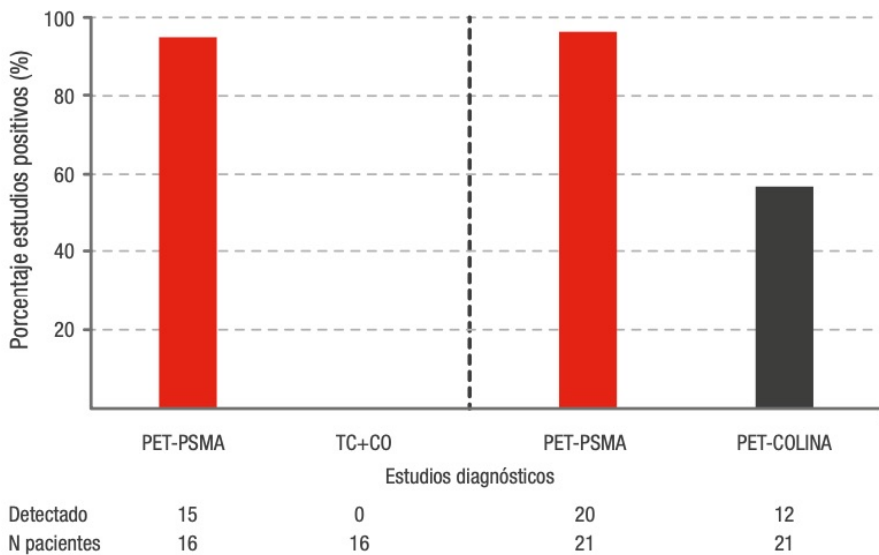
**Figura 3.** Tasa de positividad según PSA y sitios de enfermedad en pacientes con más de un sitio de enfermedad (se grafica el sitio de enfermedad más avanzada)

## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik



**Figura 4.** Tasa de detección según tipo de estudio



*TC: tomografía computada; CO: centellograma óseo*

## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik

### Discusión

En el presente estudio comunicamos una alta tasa de detección de cáncer de próstata con PET-PSMA en pacientes con PSA en ascenso luego de intención curativa con tratamiento locorregional.

En nuestra serie, la tasa de detección del sitio de recaída por PET-PSMA fue del 91%, superior al 75% informado recientemente por Fendler y col.<sup>7</sup>, probablemente relacionado a un corto tiempo de duplicación del PSA, una mediana de Gleason de 8 y además del menor número de pacientes de nuestra serie. Al igual que en dicho estudio se pudo demostrar una relación significativa entre la tasa de positividad del PET-PSMA y el valor de PSA sérico, a expensas de una tasa de detección del 40% con valores de PSA por debajo de 0.5 ng/ml y mayor al 92% con valores de PSA superiores a 0.5mg/dl. En nuestra serie, sólo el 11% de los pacientes corresponden al subgrupo con valores de PSA >0.5 ng/ml. Datos acerca de la utilidad del PET-PSMA en estos pacientes en particular deben ser validados en estudios con mayor número de individuos de dicho subgrupo.

En nuestro estudio, en un subgrupo de 16 pacientes con diagnóstico reciente de ascenso de PSA y en los que no se evidenciaba enfermedad por tomografía ni centellograma, el 94% presentaba detección de enfermedad por PET-PSMA. Se puede conjeturar que el largo período de latencia entre la recaída bioquímica y la detección anatómica de enfermedad, no se debe sólo a la agresividad de la enfermedad sino también se puede atribuir a la baja sensibilidad de los estudios diagnósticos utilizados en la práctica diaria para detectar recurrencias. Adicionalmente, mediante PET-PSMA se diagnosticó enfermedad avanzada en el 68% de los pacientes en los que por otros métodos no se evidenció sitios de recaída a distancia, permitiendo de esta manera seleccionar el tratamiento adecuado. Recientemente, estudios como el Latitude, Stampede, Titan, Enzamet y Arches10-14 publicados en los últimos años, han demostrado el beneficio de la pronta instauración del tratamiento sistémico agregado a la terapia de supresión androgénica en aquellos con enfermedad metastásica hormono-sensible. En todos estos estudios la estadificación se realizaba mediante CO y TC con enfermedad medible, lo cual excluiría pacientes clasificados como recaída bioquímica aislada por métodos convencionales. La intensificación de tratamiento basada en detección de enfermedad avanzada por estudios más sensibles, podría eventualmente resultar en un mayor beneficio para aquellos que presentan recaídas locales o seleccionar pacientes para terapias sistémicas en enfermedad oculta. Este beneficio de la intensificación de tratamiento en enfermedad detectada por nuevas modalidades debe ser aún validado.

La principal limitación de nuestra serie es que no en todos los pacientes se habían realizado la tomografía computada y el centellograma óseo, lo que limita la comparación contra el estándar. Por otro lado, en comparación con otros estudios prospectivos de diseño y objetivos similares nuestra muestra es considerablemente pequeña.

En conclusión, el PET-PSMA tiene una alta tasa de detección en pacientes con aumento de PSA luego del tratamiento local con intención curativa, inclusive con valores de PSA entre 0.5 y 1 ng/ml, no así en aquellos con valores menores a estos. Su superioridad frente a los estudios convencionales permite re-estadificar precozmente y de esta manera elegir el tratamiento óptimo. Dicho estudio debería considerarse en pacientes con recaída bioquímica en los cuales los estudios convencionales no han demostrado enfermedad a distancia y se esté considerando realizar un tratamiento de rescate para enfermedad localizada al lecho prostático.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar



## PET/TC 18F-PSMA para localización anatómica de las recurrencias en el cáncer de próstata

Juan Bautista Blaquier, María José Bastianello, Martín Greco, Gonzalo Recondo, Gonzalo Recondo (h), y Fernando Galanternik

### Bibliografía

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71: 618-29.
2. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003; 61: 365-69.
3. Roach M 3rd, Hanks G, Thames HJ, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:965-74.
4. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 46-55.
5. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 305-14.
6. Wright GLJ, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995; 1: 18-28.
7. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of 68Ga- PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 856-63.
8. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, 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: 1185-90.
9. Amin MB, Edge S, Greene F, et al (eds). American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017. Springer International Publishing, p. 1032.
10. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352-60.
11. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377:338-51.
12. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13-24.
13. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121-31.
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, Phase iii study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2974-86.