

Evaluación de la tomografía de emisión de positrones con 18F-PSMA en el cáncer de próstata recaído bioquímicamente: resultados parciales.

Evaluation of positron emission tomograph with 18F-PSMA in biochemical relapsed prostate cancer: partial results

Miguel Ángel Bergero,¹ María José Arceluz,² Lucas Costa,³
Patricio Modina,¹ Carlos David,¹ Fernando Faccio²

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

2. Departamento de Medicina Nuclear. Sanatorio Privado San Gerónimo. Santa Fe. Argentina.

3. Unidad de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Del Litoral. Santa Fe. Argentina.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la concordancia diagnóstica entre el PET 18F-PSMA en contraste con el PET 18F-COLINA para el diagnóstico en pacientes con cáncer de próstata con recaída bioquímica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se presentan los resultados parciales de un estudio transeccional descriptivo analítico no intervencionista de concordancia entre métodos complementarios.

RESULTADOS: En 18 pacientes estudiados con PET 18F-PSMA, se obtuvo una tasa de positividad del 78%, contra una positividad para PET 18F-COLINA del 33%. El PET 18F-PSMA permitió visualizar imágenes en un 67% de los casos donde el PET 18F-COLINA había sido negativo. La evaluación Kappa de Cohen sobre las frecuencias de la tabla de contingencia arrojó un valor de concordancia de 0,25 compatible con una concordancia débil; la tasa de positividad hallada por el PET 18F-PSMA fue alta en los casos donde el PET 18F-COLINA había dado negativo.

CONCLUSIÓN: En nuestro estudio de concordancia diagnóstica, en la pequeña cohorte de pacientes estudiados, observamos que el PET 18F-PSMA mostró mayor positividad que el PET 18F-COLINA.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the diagnostic concordance between 18F PET-PSMA in contrast to 18F PET-CHOLINE in patients with biochemical relapsed prostate cancer (BRPC).

MATERIAL AND METHODS: Partial results of a non-interventional analytical descriptive cross-sectional study of concordance between complementary methods are presented.

RESULTS: In 18 patients studied, 18F PET-PSMA had a positivity rate of 78% against a positivity for 18F PET-CHOLINE of 33%. 18 F PET-PSMA allowed to visualize images in 67% of the cases where 18F PET-CHOLINE was negative. Cohen's Kappa evaluation on the frequencies of the contingency table yielded a concordance value of 0.25 compatible with a weak concordance, with a high rate of positivity found by 18F PET - PSMA in cases where 18F PET -CHOLINE had been negative.

CONCLUSION: In our diagnostic concordance study, in the small cohort of patients studied, we observed that 18F PET-PSMA showed greater positivity than 18F PET- CHOLINE.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más común en el hombre y un importante problema de salud pública en los países desarrollados. Después del tratamiento inicial con intención curativa, aproximadamente entre un 20% y un 40% de los pacientes desarrollará recurrencia bioquímica con incremento del antígeno prostático específico (PSA).¹ El diagnóstico óptimo de cáncer de próstata con recaída bioquímica (CPRB) sigue siendo de suma importancia, ya que es la condición de mayor tasa de mortalidad atribuible a esta entidad clínica.¹⁻³ Debido a esto, es crucial distinguir entre enfermedad localizada, metastásica limitada o metastásica extendida, ya que el pronóstico difiere completamente, así como la estrategia terapéutica consecuente. Si bien la enfermedad metastásica extensa necesitará de terapia sistémica, la enfermedad oligometastásica (definida como la presencia de hasta tres sitios metastásicos) se puede tratar localmente, ya que se considera un estado intermedio de diseminación tumoral con capacidad metastásica limitada y un comportamiento menos agresivo.³⁻⁸

Las técnicas de imagen convencionales, que incluyen la gammagrafía ósea y la tomografía computarizada, tienen una precisión limitada en la detección de la enfermedad metastásica, con una sensibilidad de solo el 11%; estos pacientes son clasificados de manera incorrecta por la baja sensibilidad de estos métodos diagnósticos. El PET-COLINA, hoy método estandarizado en nuestro país para la pesquisa CPRB, presenta una tasa de detección variable y sujeta a los valores de PSA previos al estudio; la tasa de positividad del PET-COLINA en pacientes con un PSA menor de 1,5 nanogramo por mililitro es de aproximadamente el 15% al 35%.⁹⁻¹¹

En la última década se ha desarrollado un nuevo radiotrazador, el ligando de antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA). Este se une al sitio activo del dominio extracelular del PSMA, que es una glucoproteína transmembrana de tipo II, también llamada folato hidrolasa I o glutamato carboxipeptidasa II, con un gran dominio extracelular y que se sobreexpresa en la superficie de las células del cáncer de próstata principalmente cuando los

tumores son agresivos. Esos ligandos se convierten en un marcador radiactivo cuando se marcan con el isótopo galio 68 (68Ga) o flúor 18 (18F). Aunque en la mayoría de los estudios relevados en la literatura se utiliza el PET 68Ga-PSMA, el PET 18F-PSMA ha demostrado su utilidad, pero en series de casos retrospectivas.¹⁷ Por lo antes dicho, es importante establecer el valor diagnóstico de este estudio complementario en nuestro medio, que, de ser superior a los establecidos, permitirá mayor precisión diagnóstica.³⁻¹⁷

OBJETIVO

Evaluar la concordancia diagnóstica entre el PET 18F-PSMA en contraste con el PET 18F-COLINA para el diagnóstico en pacientes con CPRB.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio, se presentan los resultados parciales al 1 de julio de 2020 de un estudio transeccional descriptivo analítico no intervencionista de concordancia entre métodos complementarios, que comenzó en julio de 2019 y culminará en diciembre 2021 en el Servicio de Medicina Nuclear del Sanatorio Privado San Gerónimo. Dichos resultados incluirán, una vez finalizado el protocolo, 75 pacientes varones mayores con CPRB (para el tamaño de muestra, se utilizó la fórmula de cálculo de error estándar para Kappa igual a cero).

Los criterios de inclusión (ver diagrama de flujos) fueron pacientes bioquímicamente recaídos con valores de PSA séricos >0,2 ng/mL luego de una prostatectomía radical, o bioquímicamente recaídos con valores de PSA séricos >2 ng/mL sobre el valor nadir luego de radioterapia o bioquímicamente recaídos luego de refractariedad al bloqueo hormonal sin haber comenzado un tratamiento de segunda línea (por ejemplo, docetaxel) con un aumento del PSA superior al 25% y > 2 ng / ml por encima del nadir, confirmado por la progresión 2 puntos temporales separados por al menos por 3 semanas con una testosterona < 50 ng/dl., según el Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3).

El marcador 18F-PSMA es producido en el ciclotrón de laboratorios Bacon SAIC (Uruguay 136,

Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina) con el sintetizador IBA Synthera® de Radio Pharma Solutions (chemin du Cyclotron 3, Louvain-La-Neuve, Bélgica) utilizando el kit de síntesis de PSMA-1007 de ABX advanced biochemical compounds GmbH (H Glaeser Strasse 10-14, Radeberg, Alemania).

El PET 18F-PSMA se realizó siguiendo los protocolos de la Universidad de Heidelberg, Alemania.²⁰ Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de ingresar, y el estudio se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo, los principios de buena práctica clínica (según lo establecido en las guías de la OMS para la buena práctica clínica) y los requisitos legales y reglamentarios locales establecidos por el comité de bioética de la FCM-UNL (Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Litoral). El protocolo se encuentra registrado en el RENIS (Registro Nacional de Investigaciones en Salud) bajo el código de registro IS002591.

Los resultados obtenidos tanto para 18F-PSMA como para 18F-COLINA fueron evaluados y descritos en detalle por 4 profesionales especializados en medicina nuclear y radiólogos con vasta experiencia en tomografía computada y PET. El informe del PET 18F-PSMA fue contrastado con los resultados del PET 18F-COLINA. Se consideró PET-PSMA o PET-COLINA positivo al incremento focal de la captación del trazador mayor que el fondo y no asociado con la captación fisiológica de este (Figuras 1 y 2). Se evaluaron las siguientes variables: edad, tratamiento realizado, puntaje de Gleason, PSA que disparó el pedido del PET, tiempo de recaída (defi-

nido como tiempo desde el fin del tratamiento hasta la recaída, que se midió en meses), PET-COLINA positivo y negativo, PET-PSMA positivo o negativo, número de lesiones positivas.

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el software SPSS® Statistics v23.0 (IBM Inc. Armonk, NY, EE. UU.) con licencia para la FCM-UNL. Las estadísticas descriptivas de las variables cualitativas se realizarán mediante frecuencias absolutas y relativas; se utilizarán intervalos de confianza del 95% para las proporciones correspondientes. Las variables cuantitativas serán evaluadas mediante test de normalidad (Kolgomorov-Smirnov) para luego describirlas mediante media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil, según corresponda. Los estadísticos de tendencia central serán acompañados también de intervalos de confianza del 95%.

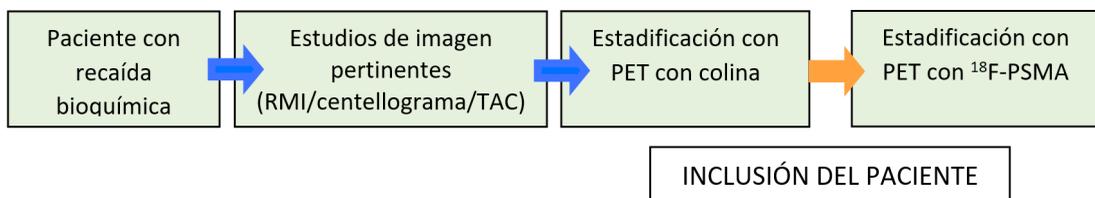
La concordancia entre los resultados obtenidos con PET 18F-PSMA en contraste con PET 18F-COLINA se evaluará con el índice de Kappa de Cohen; el grado de concordancia se definirá de la siguiente manera: = 0, escaso; 0,01-0,20, leve; 0,21-0,40, aceptable; 0,41-0,60, moderado; 0,61-0,80, considerable; 0,81-1,00, casi perfecto.¹⁸⁻¹⁹

RESULTADOS

Se analizaron un total de 18 pacientes con CPRB. La edad media y desvío estándar fue de 70 (SD ± 8 años, R: 51-83) años. El tiempo de recaída tuvo una mediana (Q1, Q3) de 48 (29,84) meses. El puntaje de Gleason de los pacientes se distribuyó con 2 casos (11%) para la categoría 6, con 4 casos (22%) para la

Figura 1. Paciente CPRB posradioterapia con PSA 1,7 ng/ml. PET 18F-PSMA recaída próstata contra PET 18F-COLINA negativo

Diagrama de flujo de inclusión



categoría 7, con 6 casos (34%) para la categoría 8, con 4 casos (22%) para la categoría 9 y con 2 casos (11%) para la categoría 10. Dentro de los tratamientos primarios, el más frecuente fue la prostatectomía radical sin linfadenectomía con 7 casos (39%), seguida de la prostatectomía radical con linfadenectomía en 6 casos (33%), tanto braquiterapia como radioterapia presentaron 2 casos (11%) y, finalmente, 1 caso (6%) fue de recaída a primera línea de tratamiento hormonal.

El PSA previo a la realización del PET manifestó una importante dispersión, con una mediana (Q1, Q3) de 3,9 (1,4; 15,7) ng/dl.

El PET 18F-COLINA arrojó resultados positivos en 6 de los 18 casos, la tasa de positividad fue del 33%. Fueron 3 los casos que mostraron una sola imagen positiva, 1 caso mostró 2 imágenes positivas y 2 casos mostraron 4 imágenes positivas. El PET 18F-PSMA arrojó resultados positivos en 14 de los 18 casos, y la tasa de positividad fue del 78%. Fueron 8 los casos que mostraron una sola imagen positiva y 6 los casos donde se evidenciaron 3 o más imágenes positivas.

La distribución de la tabla de contingencia de estudios positivos y negativos del PET 18F-COLINA y del PET 18F-PSMA se presenta en la Tabla 1. Se observa que, de los 12 PET 18F-COLINA negativos, 8 fueron positivos en el PET 18F-PSMA. Por lo cual, el PET-PSMA permitió visualizar imágenes en un 67% de los casos donde el PET 18F-COLINA había dado libre de enfermedad. Los 6 PET 18F-COLINA positivos también fueron positivos en PET 18F-PSMA, el número de imágenes positivas que cada estudio arrojó en cada uno de dichos casos se puede observar en la Figura 3.

La evaluación de estadístico Kappa de Cohen sobre las frecuencias de la Tabla 1 arrojó un valor de concor-

dancia de 0,25, compatible con concordancia débil. Dicho valor es compatible con la alta tasa de positividad hallada por el PET 18F-PSMA en los casos donde el PET 18F-COLINA había dado negativo.

DISCUSIÓN

Existe cada vez más evidencia científica que demuestra que el PET-PSMA es un estudio superador a los métodos convencionales, incluido el PET-COLINA, en la valoración de los pacientes con CPRB debido a su alta precisión diagnóstica.¹²⁻¹⁷

Este año, una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis realizada por Perera et al.¹⁵ (quienes evaluaron 37 artículos —4790 pacientes— con un buen diseño, que estudiaban la precisión diagnóstica del 68Ga PET-PSMA en la evaluación de los pacientes con CPRB) demostró que la tasa de positividad global de este método fue del 76%. Así también, la tasa de positividad fue de un 45% para un PSA entre 0,2-0,5 ng/ml y de un 95% para un PSA > de 2 ng/ml. Esto confirmó los resultados publicados en series de pacientes como la descrita por Eiber et al.,¹⁷ quienes observaron que las tasas de detección fueron del 96,8%, del 93,0%, del 72,7% y del 57,9% para niveles de PSA de > 2, 1-2, 0,5-1 y 0,2-0,5 ng/mL.

Estas publicaciones no solo muestran los excelentes resultados con el PET 68GaPSMA, sino que también demuestran que este método mejora los resultados obtenidos con PET-COLINA, principalmente cuando el valor de PSA es menor de 1,5 ng/ml, cuya positividad varía entre el 15 al 35%.^{10,11,16}

La mayoría de los estudios realizados en PET-PSMA son con PET 68Ga-PSMA.¹⁶ No obstante, el PET 18F-PSMA demostró ser un marcador con alto rendimiento, con mejor captación tumoral y eliminación del fondo urinario debido a su baja eliminación urinaria. Además, el 18F se pro-

Tabla 1. Tabla de contingencia de resultados positivos y negativos de PET 18FCOLINA y PET 18F-PSMA

	PET 18F-PSMA NEGATIVA	PET 18F-PSMA POSITIVA	TOTAL
PET 18F-COLINA NEGATIVA	4	8	12
PET 18F-COLINA POSITIVA	0	6	6
TOTAL	4	14	18

Figura 2. Paciente CPRB post-radioterapia con PSA 1,7 ng/ml. PET- 18F PSMA recaída próstata contra PET- 18F COLINA negativo

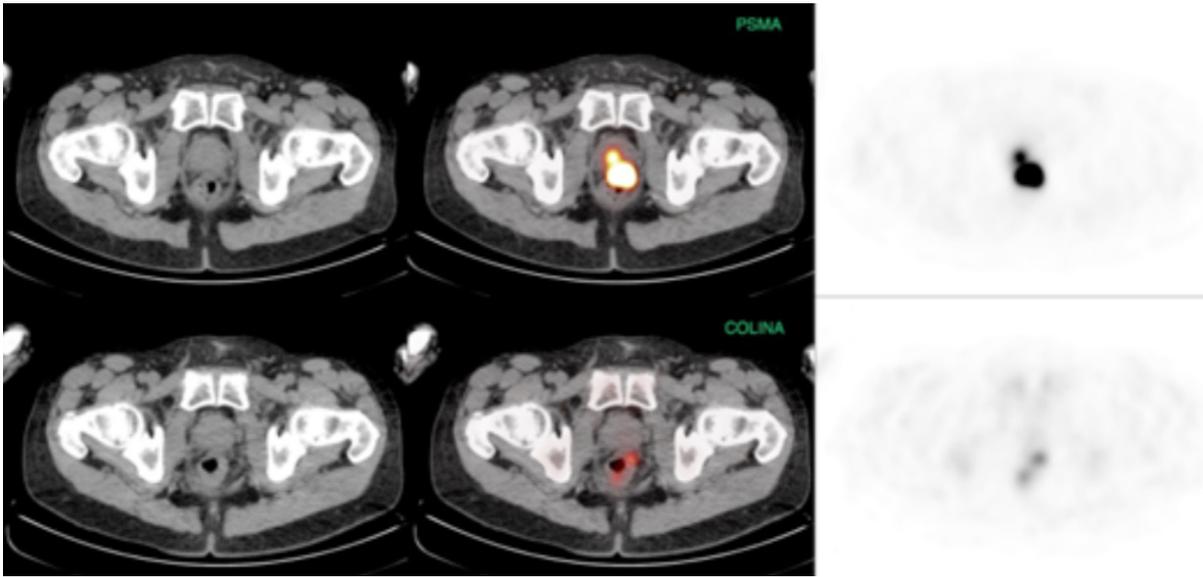
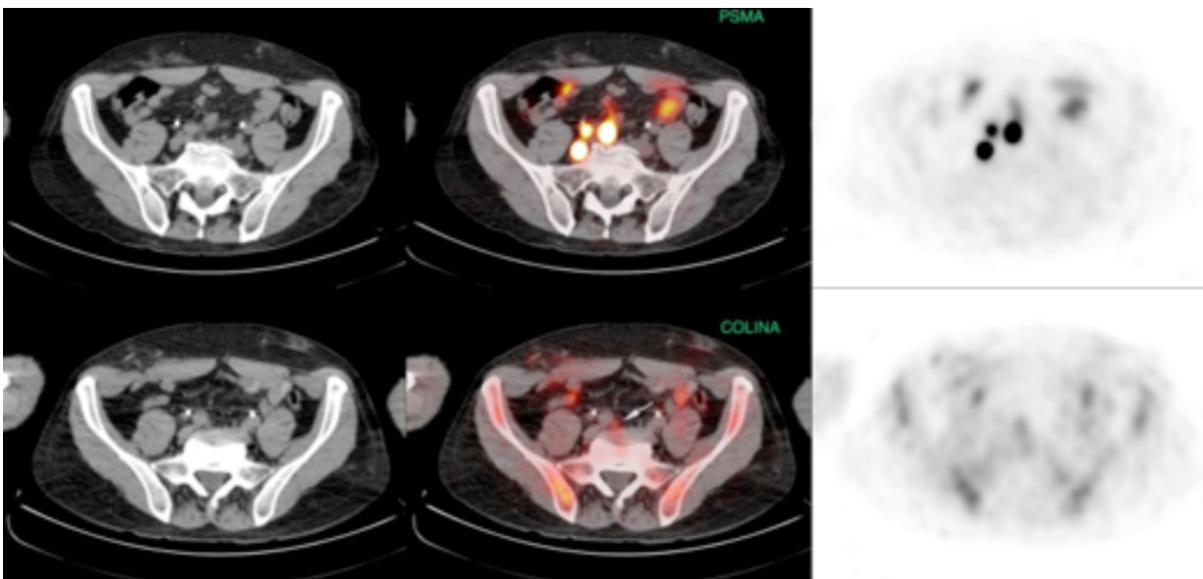


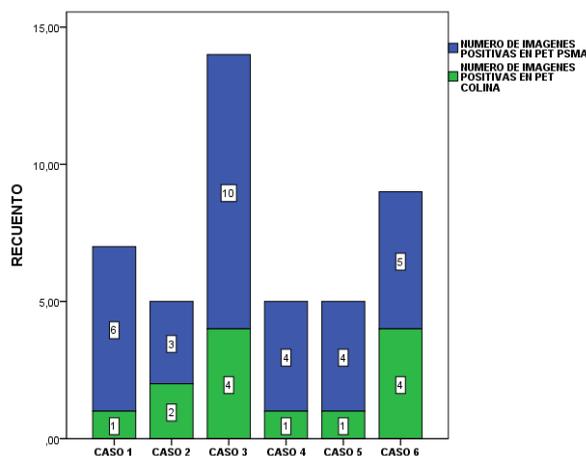
Figura 3. Paciente CPRB posprostatectomía radical con PSA 2,3 ng/ml. PET 18F-PSMA recaída ganglios ilíacos izquierdos contra PET 18F-COLINA negativo



duce en mayores cantidades, tiene una vida media más larga y una resolución espacial física más alta.¹⁶ Pero la mayoría de los estudios con PET 18F-PSMA son series de casos retrospectivas, y son muy escasos los estudios prospectivos.¹⁷ Por lo tanto, la evidencia científica con este isótopo radioactivo es escasa. En nuestro país, el PET 18F-PSMA aún no se comercializa y solo se accede al estudio dentro de un protocolo de investigación. En Argentina existen

cuatro protocolos (incluso el nuestro) que evalúan la utilidad de 18F-PSMA en la valoración del cáncer de próstata registrados en el ReNIS (<https://sisal.gov.ar/sisa/#Renis>): PET TC con 18F PSMA para la estadificación primaria en alto riesgo y localización anatómica de la recurrencias en el cáncer de próstata, llevado a cabo por el Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, CEMIC; Utilidad de la marcación con F-18 PSMA 1007 para la

realización de PET/CT en cáncer de próstata, llevado a cabo por Unidad de Trasplantes Hematopoyéticos de Entre Ríos S. A., y Utilidad del 18F-PSMA-1007 PET/CT en cáncer de próstata, llevado a cabo por Imaxe.



En nuestra serie, 18 pacientes estudiados realizaron el PET 18F-PSMA sin ningún tipo de eventualidad, con una tasa de positividad del 78%, contra una positividad para PET 18F-COLINA del 33%.

En la tabla de contingencia, observamos que de los 12 PET 18F-COLINA negativos, ocho fueron positivos en PET 18F-PSMA. Así, el PET 18F-PSMA permitió visualizar imágenes en un 67% de los casos donde el PET 18F-COLINA había sido negativo. Los 6 PET 18F-COLINA positivos también

fueron positivos en el PET 18F-PSMA; en todos los casos mostró mayor número de lesiones que el PET 18F-COLINA. Por esto, la evaluación Kappa de Cohen sobre las frecuencias de la Tabla 1 arrojó un valor de concordancia de 0,25, compatible con una concordancia débil. Dicho valor es compatible con la alta tasa de positividad hallada por el PET 18F-PSMA en los casos donde el PET 18F-COLINA había dado negativo.

Por lo expuesto anteriormente, en nuestro estudio de concordancia diagnóstica, en la pequeña cohorte de pacientes estudiados, observamos que el PET 18F-PSMA mostró mayor positividad que el PET 18F-COLINA. No obstante, aunque los resultados iniciales son alentadores, resta ver si esta tendencia se mantiene o cambia cuando se cumpla el número de pacientes establecido (N: 75 pacientes). Una limitante que presenta el estudio es que, aunque se haya comparado el PET 18F-PSMA con el PET 18F-COLINA, los pacientes con imágenes positivas no realizaron una biopsia con evaluación anatómopatológica de estas, que sería el estándar dorado.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio de concordancia diagnóstica, en la pequeña cohorte de pacientes estudiados, observamos que el PET 18F-PSMA mostró mayor positividad que el PET 18F-COLINA, con una tasa de positividad del 78% contra el 33%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, Cook MB. Past, current, and future incidence rates, and burden of metastatic prostate cancer in the United States. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):121-127.
2. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol*. 2017 Jan;14(1):15-25.
3. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015 Apr 20;6(11):8491-524.
4. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018 Feb;73(2):178-211.
5. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, Afshar-Oromieh A, Debus J, Haberkorn U, Giesel FL. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):34-41.
6. Løppenbergh B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, Meyer CP, Sun M, Noldus J, Peabody JO, Trinh QD, Menon M, Abdollah F. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: a national cancer data base analysis. *Eur Urol*. 2017 Jul;72(1):14-19.
7. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):446-453.
8. van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, et al. Role of hormonal treatment in prostate cancer patients with nonmetastatic disease recurrence after local curative treatment: a systematic review. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):802-20.
9. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2009 Sep;50(9):1394-400.
10. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, et al. The detection rate of (11)C] Choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jan;35(1):18-23.
11. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, et al. Is there a role for ¹¹C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(1):55-63.
12. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhüt M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: Biodistribution in human and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):486-95.
13. Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, et al. 68Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in primary prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41: e473-9.
14. García JR, Soler M, Blanch MA, Ramírez I, Riera E, Lozano P, et al. PET/CT with 11C-Choline and 18F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl*. May-Jun 2009;28(3):95-100.
15. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(4):403-417.

16. Pianou NK, Stavrou PZ, Vlontzou E, Ronggianni P, Exarhos DN, Datsiris IE. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using 18F-PSMA PET/CT. *Hell J Nucl Med*. 2019;22(1):69.
17. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy [published correction appears in *J Nucl Med*. 2016 Aug;57(8):1325]. *J Nucl Med*. 2015;56(5):668-674.
18. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20(1):37-46.
19. Landis J.R., Koch G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
20. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):678-688.