

LA INTENSIDAD DE LA CAPTACIÓN INTRAPROSTÁTICA DEL PSMA COMO PREDICTOR DE CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO

MIGUEL A. BERGERO¹, LUCAS COSTA², PATRICIO MODINA¹, DAVID CARLOS¹,
MARÍA J. ARCELUZ³, FERNANDO F. FACCIO³

¹Departamento de Urología, Sanatorio Privado San Gerónimo, ²Unidad de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad del Litoral, ³Departamento de Medicina Nuclear, Sanatorio Privado San Gerónimo, Santa Fe, Argentina

Resumen **Introducción:** La tomografía por emisión de positrones (PET) con antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) mejora la estadificación del cáncer de próstata. Además, la intensidad de captación intraprostática del PSMA puede predecir resultados oncológicos clínicamente relevantes. Nuestro objetivo fue evaluar si la intensidad de captación de PSMA se asocia con el cáncer de próstata clínicamente significativo y poder conocer qué valor de captación de PSMA discrimina mejor esta relación. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte de 40 pacientes con cáncer de próstata comprobado por biopsia previo a la realización de radioterapia externa. Se evaluó correlación entre intensidad de captación del PSMA intraprostático y los resultados patológicos adversos en la biopsia prostática. Se estudió qué valor de captación de PSMA discrimina mejor el cáncer de próstata clínicamente significativo utilizando curvas ROC. **Resultados:** El 40% de los pacientes tuvieron un cáncer de próstata clínicamente significativo, el *maximum standardized uptake value* (SUV max) tuvo una media de 11.5 (DE \pm 7). La muestra arrojó un coeficiente de correlación Spearman de 0.4 ($p = 0.007$). El área bajo la curva (AUC) fue de 0.73, mostrando el punto de corte un SUV max ≥ 9.5 , sensibilidad 0.81 y especificidad 0.71 en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo. **Conclusión:** la intensidad de captación del PSMA intraprostático puede ser una nueva herramienta diagnóstica en la detección del cáncer de próstata clínicamente significativo. Una intensidad de captación ≥ 9.5 tuvo una buena correlación con el cáncer de próstata clínicamente significativo.

Palabras clave: cáncer de próstata, puntuación de Gleason, diagnóstico molecular, tomografía por emisión de positrones, PSMA-1007

Abstract **The intensity of PSMA intraprostatic uptake as a predictor of clinically significant prostate cancer**

Introduction: Positron emission tomography (PET) with prostate-specific membrane antigen (PSMA) improves prostate cancer staging. Furthermore, the intensity of intraprostatic uptake of PSMA can predict clinically relevant oncologic outcomes. The objective of this study is to evaluate whether the intensity of PSMA uptake is associated with clinically significant prostate cancer and to determine which value of PSMA uptake best discriminates this relationship. **Methods:** A cohort study of 40 patients with biopsy-proven prostate cancer prior to external radiotherapy was conducted. The correlation between intraprostatic PSMA uptake intensity and adverse pathological findings in prostate biopsy was evaluated. Which PSMA uptake value better discriminates clinically significant prostate cancer was assessed using ROC curves. **Results:** Forty percent of the patients had a clinically significant prostate cancer and the maximum standardized uptake value (SUV max) had a mean of 11.5 (SD \pm 7). The sample showed a Spearman correlation coefficient of 0.4 ($p = 0.007$). The area under the curve (AUC) was 0.73 and a SUV max ≥ 9.5 showed a sensitivity of 0.81 and a specificity of 0.71 in the detection of clinically significant prostate cancer. **Conclusion:** Intraprostatic PSMA uptake intensity can be a new diagnostic tool in the detection of clinically significant prostate cancer. An uptake intensity equal or greater than 9.5 is correlated with clinically significant prostate cancer.

Key words: prostatic cancer, Gleason grading, molecular diagnostic techniques, positron emission tomography computed tomography, PSMA-1007

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La intensidad de captación intraprostática del antígeno prostático específico de membrana valorada en SUV max puede diferenciar el tejido prostático normal del cáncer de próstata.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- El presente análisis mostró una correlación no lineal creciente entre SUVmax y Gleason con una diferencia de medianas estadísticamente significativa ($p = 0.01$). Además, un punto de corte de SUVmax ≥ 9.5 tuvo una sensibilidad de 0.81 y una especificidad de 0.71 para discriminar cáncer de próstata clínicamente significativo del no significativo.

El cáncer de próstata (CP) es el cáncer más común entre hombres¹. La mayoría de estos pacientes tienen tumores de bajo riesgo relativamente indolentes que conducen a un sobretratamiento². Sin embargo, aproximadamente el 20-30% de los hombres con CP localizado presentan tumores de alto riesgo que son propensos a mortalidad después del tratamiento³.

La prueba diagnóstica ideal para el CP sería aquella que permita la identificación del cáncer clínicamente significativo, pero la biopsia de próstata estándar no solo no detecta aproximadamente el 30% de los tumores, sino que también un 40% de los resultados patológicos tienen un aumento en el grado cuando se valora la pieza quirúrgica definitiva⁴⁻⁶. Se han postulado diferentes herramientas diagnósticas para mejorar la detección del cáncer clínicamente significativo y aunque estas herramientas tengan algún valor predictivo, una considerable cantidad de hombres con un CP no clínicamente significativo tendrán una enfermedad agresiva luego de la prostatectomía. Los calculadores de riesgo basados en antígeno prostático específico (PSA), estadio clínico y características de la biopsia prostática mostraron una asociación débil en la detección del cáncer clínicamente significativo⁷. Los biomarcadores como la isoforma pro PSA, el gen 3 del CP y posteriormente los perfiles de expresión genómica resultaron en una asociación con características patológicas agresivas en la pieza de prostatectomía, pero sin poder establecer su real eficacia⁸⁻¹¹. La resonancia multiparamétrica mostró una buena correlación entre las lesiones PIRADS ≥ 4 con el cáncer clínicamente significativo y un estudio de no inferioridad indicó que la biopsia prostática dirigida mejoraba un 12% la detección del cáncer clínicamente significativo en comparación con la biopsia de próstata estándar. No obstante, la resonancia magnética pierde un 16% del cáncer clínicamente significativo^{4, 12}. La tomografía por emisión de positrones (PET) con antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) no solo permite una mejor estadificación y reestadificación del CP,

sino también una mejor detección inicial del mismo¹³⁻¹⁶. Así también, se evidenció que el PSMA presenta una mayor captación en el CP indiferenciado¹⁷. Debido a ello el objetivo de este estudio fue evaluar si la intensidad de captación de PSMA se asocia con un cáncer clínicamente significativo y poder conocer qué valor de captación de PSMA discrimina mejor esta relación.

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue observacional-analítico, retrospectivo y de corte transversal.

La población fueron pacientes con diagnóstico de CP por biopsia que realizaron un PET/18F-PSMA-1007 como método de diagnóstico en la estadificación inicial previo a la realización de radioterapia externa entre enero de 2021 a enero de 2022 en un centro privado de la ciudad de Santa Fe. La muestra para este proyecto fue de 40 pacientes.

Las variables incluidas fueron el *Score* de Gleason (cualitativa ordinal), grado de la *International Society of Urological Pathology* (ISUP, cualitativa ordinal), clasificación de D'Amico (cualitativa ordinal), edad (cuantitativa continua), mayor toma de muestra (cuantitativa continua), número de tomas (cuantitativa discreta), PSA gatillo (cuantitativa continua) y *maximum standardized uptake value* (SUV max, cuantitativa continua). Se definió la variable riesgo de CP según la puntuación de Gleason.

Bioética

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de ingresar y la investigación 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).

Tomografía por emisión de positrones (PET) con antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA)

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

El PET 18F-PSMA-1007 se realizó siguiendo los protocolos publicados anteriormente por nuestro grupo en la utilización del PET/PSMA en la estadificación de la recaída del CP¹³. Es importante destacar el 18F-PSMA presenta una vida media más larga que el 68Ga-PSMA por lo que puede ser transportado lejos del ciclotrón. Además, este radioisótopo tiene una escasa secreción urinaria; lo que permite una mejor visualización de las lesiones prostáticas cercanas a la vía urinaria. Los resultados obtenidos fueron evaluados por médicos especializados en medicina nuclear con experiencia en PET (AMJ y FF). Se consideró PET/PSMA positivo al incremento focal de la captación del trazador mayor que el fondo y no asociado con la captación fisiológica de éste (Figs. 1 y 2).

Maximum Standardized Uptake Value

Los valores de SUV max de las lesiones prostáticas fueron calculado dentro de los volúmenes de interés colocados sobre los sitios de acumulación de trazador compatible con la lesión tumoral principal.

Fig. 1.– PET/18F-PSMA captación prostática con SUVmax 3.6 correlación con CP no clínicamente significativo

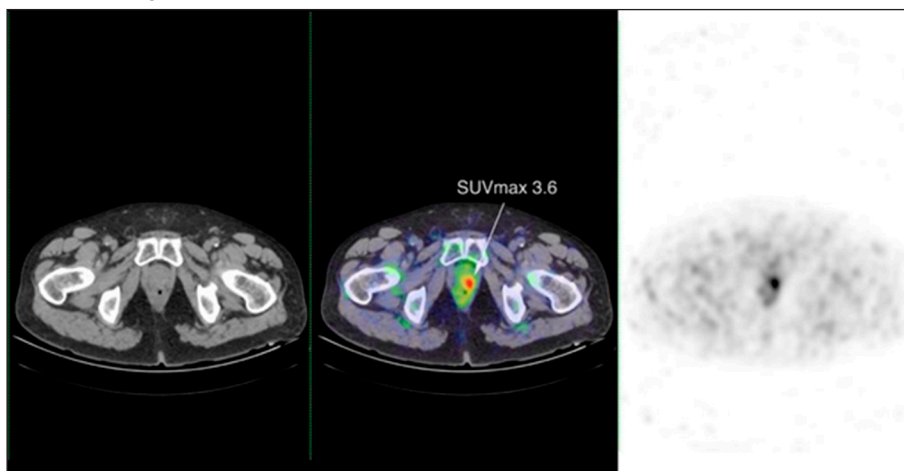
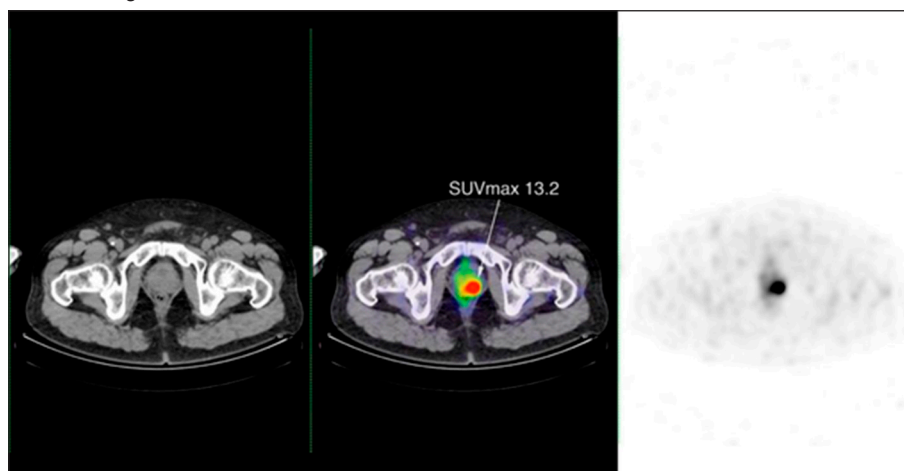


Fig. 2.– PET/18F-PSMA captación prostática con SUVmax 13.2 correlación con CP clínicamente significativo



Cáncer de próstata clínicamente significativo

Utilizando la versión modificada del *National Comprehensive Cancer Network* para el CP (versión 4.2022), se definió CP de alto riesgo o clínicamente significativo al tumor con un puntaje de Gleason 8 a 10. No se tuvo en cuenta el estadio del tumor ni el antígeno prostático específico.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el *software* IBM SPSS V28. Las variables cuantitativas se describen con media y desvío estándar o con mediana y cuartiles 1 (Q1) y 3 (Q3) según la distribución de probabilidades que presentaron. Las variables cualitativas se describen con frecuencias absolutas y sus respectivos porcentajes. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para comprar medianas entre grupos. Las correlaciones se evaluaron con estadístico Rho de Spearman. Sobre las

curvas ROC se calcularon el área bajo la curva (AUC), sensibilidad y especificidad. El punto de corte óptimo se obtuvo bajo el criterio de Youden. La significancia estadística se fijó en un valor de α igual a 0.05.

Resultados

En la Tabla 1 se observa que la categoría de mayor frecuencia de Gleason fue la puntuación 7 con un 52.5% ($n = 21$), mientras que la categoría ISUP 3 mostró una frecuencia del 37.5% ($n = 15$). En la Tabla 2 se presentan las medidas de tendencia central y dispersión de las variables numéricas, observando una edad media de 68.6 ± 7.6 años; además, el SUV max presentó una mediana de 9.5 con un intervalo intercuartil igual a 10.

El diagrama de dispersión que relacionó el SUV max con puntuación de Gleason mostró una correlación no lineal creciente entre las variables (Fig. 3) con un coeficiente Rho de Spearman entre el SUV max y la puntuación de Gleason igual a 0.42 (p = 0.007).

La comparación de SUV max entre CP no clínicamente significativo y significativo se puede observar en

la Figura 4, donde las medianas fueron de 7.9 y 14.3 respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa según la prueba U de Mann-Whitney (U = 103; p = 0.01).

El AUC en la curva ROC fue de 0.73 (Fig. 5) mostrando el punto de corte óptimo en SUV max igual a 9.5 una sensibilidad de 0.81 y una especificidad de 0.71 (Tabla 3).

TABLA 1.– Estadística descriptiva de variables cualitativas. Estudio de cohorte de 40 pacientes

Variables	% (N)
Score Gleason	
6	7.5 (3)
7	52.5 (21)
8	30 (12)
9	7.5 (3)
10	2.5 (1)
ISUP	
1 (Gleason 6)	7.5 (3)
2 (Gleason 3 + 4)	15 (6)
3 (Gleason 4 + 3)	37.5 (15)
4 (Gleason 8)	30 (12)
5 (Gleason ≥ 9)	10 (4)

TABLA 2.– Estadística descriptiva de variables cuantitativas. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables numéricas

Variables	
Edad (M±DE)	68.6±7.6
Mayor toma de muestra (Me[Q1-Q3])	55 [30-80]
Número de tomas (Me[Q1-Q3])	5 [2-8]
PSA gatillo (Me[Q1-Q3])	10.2 [6.2-20.1]
SUV máx. (Me[Q1-Q3])	9.5 [5.4-15.4]

M: media; ME: mediana; DE: desvío estándar; Q1: cuartil 1; Q3: cuartil 3

Fig. 3.– Diagrama de dispersión entre SUVmax y Gleason con ajuste no lineal

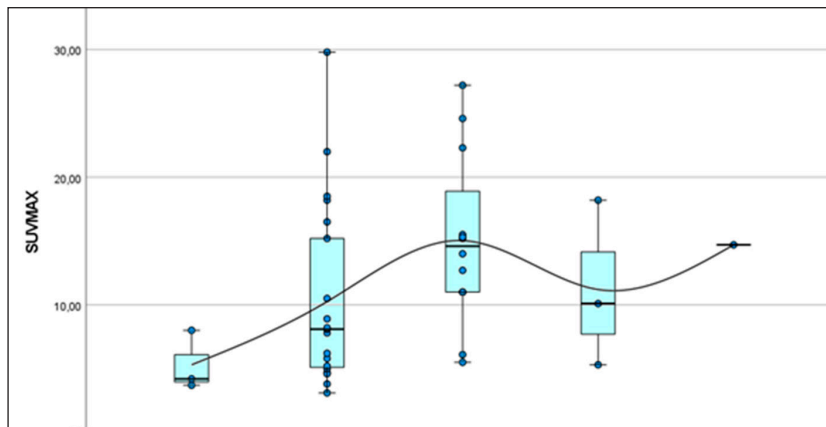


Fig. 4.– Diagrama de cajas de SUVmax según significancia clínica del CP según Gleason

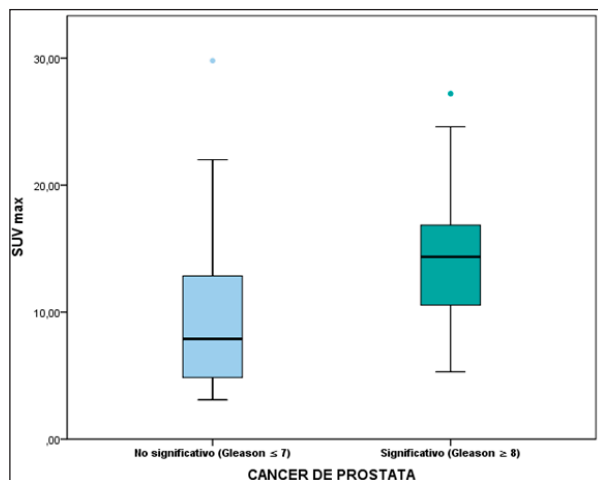


Fig. 5.– Curva ROC de SUVmax para estados de riesgo de CP según Gleason

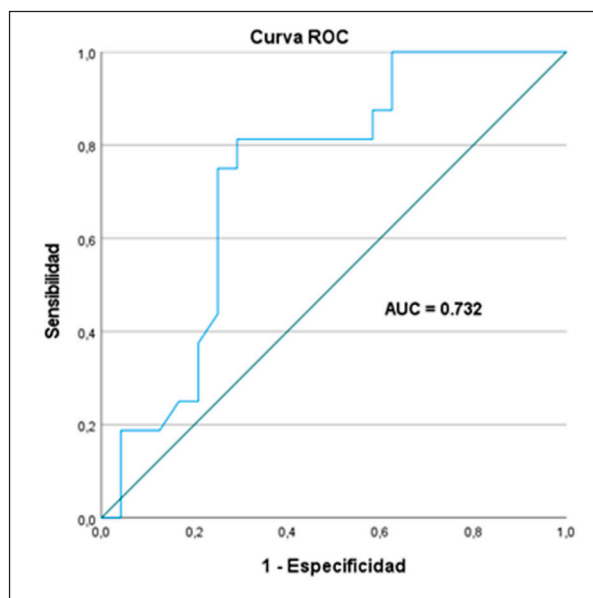


TABLA 3.– Coordenadas de la curva y punto óptimo. Variables de resultado de prueba SUVMAX

Positivo	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
8.15	0.81	0.37	0.44
8.55	0.81	0.33	0.48
9.50	0.81	0.29	0.52
10.30	0.75	0.29	0.46
10.75	0.75	0.25	0.50

El máximo valor del Índice de Youden se utilizó para elegir el punto de corte óptimo

Discusión

El PSMA es una glicoproteína de membrana integral de tipo II que se identificó por primera vez en la línea celular LNCaP con niveles significativamente elevados de expresión en el CP indiferenciado¹⁷. PET/PSMA no solo mejora la detección del CP en la estadificación y reestadificación del CP, sino también en la detección inicial de CP previo a la biopsia prostática^{13, 14, 16}. Además, se constató que la intensidad de captación intraprostática del PSMA puede predecir resultados oncológicos clínicamente relevantes¹⁵.

El SUV max del PET/PSMA está estrechamente relacionado con la expresión de PSMA. Woythal N. mostró que el valor de SUV max en el CP (14.10 ± 15.60) es significativamente mayor que en el tejido prostático normal (2.40 ± 0.60 , $p < 0.001$)¹⁸. Prasad V. reportó que el valor promedio de SUV max era de 11.00 ± 7.80 en el CP y 2.70 ± 0.90 en el tejido prostático normal ($p < 0.001$)¹⁹. Demirci E. y Sachpekidis C. demostraron que los valores de SUV max promedios en el tejido prostático normal oscilaba entre 2.4 a 5.5 con un valor máximo de 8.3^{20, 21}. Otros autores evaluaron valores de corte de SUV max para

discriminar el CP del tejido prostático normal. Woythal N. identificó que un valor de corte de SUV max de 3.20 tuvo una sensibilidad del 94% y especificidad del 100%, pero no reportó el correlato histopatológico¹⁹. Este investigador luego presentó un análisis con correlato histopatológico donde evidenció un punto de corte de SUV max de 3.15 para discriminar el CP del tejido prostático normal concomitante, con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 90%¹⁸. Rahbar K. mostró que un valor de corte de SUV max de 4.00 logró una sensibilidad de 88% y una especificidad del 86.5% en detectar CP²². Posteriormente, otras investigaciones evaluaron los valores de corte de SUV max para discriminar el CP clínicamente significativo del tejido prostático normal. Donato P. identificó un valor de corte de SUV max de 6.30 para la detección de CP clínicamente significativo con una especificidad del 100%, una sensibilidad del 60% y un área debajo de la curva de 0.788²³. Hicks R. constató que el punto de corte SUV max de 6.70 logró una sensibilidad del 88% y una especificidad del 96% en la discriminación de pacientes con un CP clínicamente significativo de aquellos con un CP clínicamente no significativo que realizaron PET/PSMA combinado con

resonancia magnética²⁴. Recientemente Jiao J. investigó el correlato imagenológico e histopatológico y mostró un punto de SUV max ≥ 5.30 para discriminar el CP clínicamente significativo del tejido prostático normal²⁵. En nuestro estudio no solo se evidenció una correlación entre la intensidad SUV max y el CP clínicamente significativo, sino también que un punto de corte de SUV max ≥ 9.5 era el que mejor discriminaba a los pacientes con un CP clínicamente significativo del clínicamente no significativo con un área bajo la curva de 0.73. Aunque Jiao J. constató que aproximadamente el 90% de los pacientes con un valor ≥ 5.30 presentaban una puntuación de Gleason ≥ 8 , no evaluó un punto de corte de SUV max para discriminar el CP clínicamente significativo del no significativo²⁵. En nuestro análisis evidenciamos un punto de corte de SUV max mayor al establecido en otras publicaciones, debido a que se comparó la captación en tejido neoplásico con diferente diferenciación sin realizar una comparación con tejido prostático normal, el cual presenta captación nula o extremadamente baja de PSMA.

En conclusión, la intensidad de captación del 18F-PSMA-1007 intraprostático puede ser una nueva herramienta diagnóstica en la detección del CP de alto riesgo. Una intensidad de captación ≥ 9.5 tuvo una buena correlación con el CP de alto riesgo.

Agradecemos a Liliana Ríos, especialista en medicina nuclear, y Marcelo Fleurquin, especialista en imágenes, por su ayuda en la interpretación de la imágenes y recolección de los datos. A Carolina A. González Piccini y Ricardo Nazzo, ambos técnicos en medicina nuclear, que colaboraron en el proceso que involucró a los pacientes en la realización del PET/PSMA.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.
- Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, et al. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. *World J Urol* 2008; 26: 211-8.
- Bergero MA, Martínez PF, Radtke JP, et al. Multiparametric-MRI-Guided Biopsy in the Era of Precision Medicine. *Arch Esp Urol* 2017; 70: 833-844.
- Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *Eur Urol* 2013; 63: 998-1008.
- Heidegger I, Skradski V, Steiner E, et al. High risk of under grading and staging in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *PLoS One* 2015; 10: e0115537.
- Ngo TC, Turnbull BB, Lavori PW, et al. The prostate cancer risk calculator from the Prostate Cancer Prevention Trial underestimates the risk of high-grade cancer in contemporary referral patients. *J Urol* 2011; 185: 483-7.
- Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004; 171: 2239-44.
- Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2015; 193: 1163-9.
- van Poppel H, Haese A, Graefen M, et al. The relationship between prostate cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012; 109: 360-6.
- Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* 2013; 14: 690.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018. 10; 378: 1767-77.
- Bergero MA, Arceluz MJ, L Costa L, et al. 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.
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. 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: 1208-16.
- Roberts MJ, Morton A, Donato P, et al. 68Ga-PSMA PET/CT tumor intensity pre-operatively predicts adverse pathological outcomes and progression-free survival in localized prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 477-82.
- Zhang J, Shao S, Wu P, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA PET/CT in the detection of prostate cancer prior to initial biopsy: comparison with cancer-predicting nomograms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 908-20.
- Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1993; 15; 53: 227-30.
- Woythal N, Arsenic R, Kempkensteffen C, et al. Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by 68Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2018; 59: 238-43.
- Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, et al. Biodistribution of [(68) Ga] PSMA-HBED-CC in patients with prostate cancer: Characterization of uptake in normal organs and tumour lesions. *Mol Imaging Biol* 2016; 18: 428-36.
- Demirci E, Sahin OE, Ocak M, et al. Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun* 2016; 37: 1169-79.
- Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, et al. 68Ga-PSMA-11 Dynamic PET/CT imaging in Primary Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2016; 41: e473-e479.
- Rahbar K, Weckesser M, Huss S, et al. Correlation of intraprostatic tumor extent with 68Ga-PSMA distribution in patients with prostate cancer. *J Nucl Med* 2016; 57: 563-7.
- Donato P, Roberts MJ, Morton A, et al. Improved specificity with 68Ga PSMA PET/CT to detect clinically significant lesions "invisible" on multiparametric MRI of the prostate: a single institution comparative analysis with radical prostatectomy histology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 20-30.
- Hicks RM, Simko JP, Westphalen AC, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/MRI compared with multiparametric MRI in the detection of prostate cancer. *Radiology* 2018; 289: 730-7.
- Jiao J, Kang F, Zhang J, et al. Establishment and prospective validation of an SUVmax cutoff value to discriminate clinically significant prostate cancer from benign prostate diseases in patients with suspected prostate cancer by 68Ga-PSMA PET/CT: a real-world study. *Theranostics* 2021; 11: 8396-411.