

# 18F-PSMA-1007 PET/CT – przełom w obrazowaniu raka gruczołu krokowego? Przegląd systematyczny

18F-PSMA-1007 – a breakthrough in PET/CT imaging of prostate cancer? A systematic review

Ewa Witkowska-Patena,<sup>1,2</sup> Agnieszka Giżewska,<sup>1,2</sup> Mirosław Dziuk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Medycyny Nuklearnej CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Mirosław Dziuk

<sup>2</sup> Affidea Mazowieckie Centrum Medyczne PET/CT w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Mirosław Dziuk

**Streszczenie.** Wczesna diagnostyka wznowy ma kluczowe znaczenie dla przeżycia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa (PET/CT) ma w tym kontekście klinicznym mocno ugruntowaną pozycję. Jak wykazują badania, największą czułością i swoistością cechują się radioznaczniki celowane na antygen błonowy stercza (PSMA). Wśród nich natomiast największy potencjał mają te znakowane fluorem 18. W niniejszym przeglądzie systematycznym autorzy przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat PET/CT z wykorzystaniem 18F-PSMA-1007, radiofarmaceutyku, który w dotychczas opublikowanych badaniach wykazywał najlepsze właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz największą czułość diagnostyczną u pacjentów ze wznową raka gruczołu krokowego.

**Słowa kluczowe:** PSMA, antygen błonowy gruczołu krokowego, fluor 18, rak gruczołu krokowego, PET/CT

**Abstract.** Early diagnosis of relapsing prostate cancer is one of the most important factors determining patient survival. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is successfully utilized in this setting. Studies show that prostate-specific membrane antigen (PSMA) radiotracers, especially those labelled with fluorine 18 (<sup>18</sup>F), seem to have the highest specificity and sensitivity among other prostate cancer tracers. In this systematic review the authors present a current state of the art of PET/CT imaging using 18F-PSMA-1007, a radiopharmaceutical which in the papers published to date showed the best pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, and the highest diagnostic sensitivity in relapsing prostate cancer patients.

**Key words:** fluorine 18, PET/CT, prostate cancer, prostate-specific membrane antigen, PSMA

Nadesłano: 16.11.2018. Przyjęto do druku: 29.01.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2019; 97 (2): 161–165

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

## Adres do korespondencji

lek. Ewa Witkowska-Patena

Zakład Medycyny Nuklearnej CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel./fax +48 261 816 117

email: ewitkowska-patena@wim.mil.pl

## Wstęp

Pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa (*positron emission tomography/computed tomography* – PET/CT) celowana na antygen błonowy gruczołu krokowego (*prostate-specific membrane antigen* – PSMA) ma już ugruntowaną pozycję w obrazowaniu raka gruczołu krokowego (*prostate cancer* – PCa), zwłaszcza u pacjentów ze wznową biochemiczną (*biochemical relapse* – BCR) choroby, u których niezbędny jest *restaging*

choroby. Co więcej, w tej grupie badanych to właśnie radioznaczniki celowane na PSMA cechują się największą czułością i swoistością. Badania dowodzą, że PET/CT z wykorzystaniem <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (najlepiej obecnie przebadany znacznik nakierowany na antygen błonowy gruczołu krokowego) wykrywa miejsce wznowy PCa nawet u 50–57,9% pacjentów z BCR i bardzo małymi stężeniami PSA (<0,5 ng/ml) [1,2]. Duża czułość tego typu obrazowania nie pozostaje bez znaczenia. Wykazano, że wynik badania PET/CT ze znacznikiem <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 może zmienić sposób leczenia nawet u 76% pacjentów.

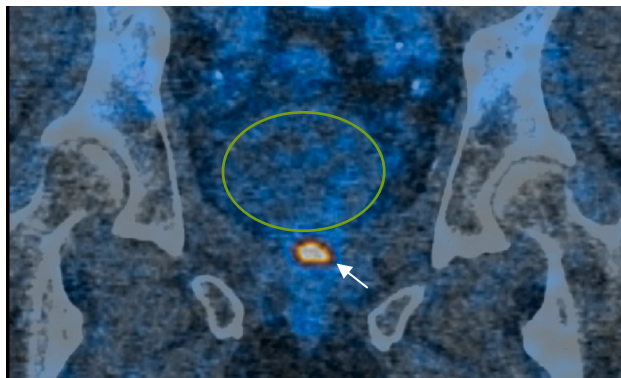
Obrazowanie z użyciem radiofarmaceutyków wyznakowanych galem  $^{68}\text{Ga}$  ma jednak dość istotne wady.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 wydany jest przez układ moczowy, w związku z tym radioaktywny mocz gromadzący się w pęcherzu moczowym utrudnia ocenę gruczołu krokowego, łoży po jego usunięciu i przylegających struktur. Dodatkowo  $^{68}\text{Ga}$  jest izotopem o dość ograniczonej dostępności. Z generatora  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  można uzyskać zaledwie 2–4 dawki izotopu na dobę, a jego krótki okres półtrwania (ok. 68 min) właściwie uniemożliwia jego transport na dalsze odległości, w związku z czym obrazowanie z  $^{68}\text{Ga}$  mogą wykonywać tylko jednostki posiadające generatory [4,5]. Okres półtrwania fluoru  $^{18}\text{F}$  wynosi natomiast około 110 min, dlatego może być on produkowany w cyklotronach w dużych ilościach, a następnie transportowany nawet do oddalonych jednostek badawczych [4]. Obrazy PET z radioizotopami wyznakowanymi  $^{18}\text{F}$  cechują się również dużo lepszą rozdzielczością w porównaniu z  $^{68}\text{Ga}$  [6]. Korzystny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny radioizotopów celowanych na PSMA wyznakowanych fluorem  $^{18}\text{F}$  wyjaśnia ich coraz powszechniejsze stosowanie w obrazowaniu PET/CT. W poniższym przeglądzie systematycznym autorzy prezentują aktualny stan wiedzy na temat  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007, radioizotopu z tej grupy, który wydaje się najbardziej obiecujący.

## Metody

Autorzy dokonali przeglądu bazy PubMed w poszukiwaniu artykułów zawierających słowa kluczowe: „prostate cancer”, „PSMA”, „1007” i „PET”. Znalaziono 17 prac opublikowanych w latach 2017–2018, z których (po przeczytaniu abstraktów) jako niezgodne z tematem odrzuciono 4. Pozostałe 13 publikacji (4 prace retrospektywne, 3 badania pilotażowe, 3 opisy przypadków i 3 badania przedkliniczne obejmujące w sumie ok. 400 pacjentów) przeanalizowano w formie pełnotekstowej i zamieszczono w niniejszym przeglądzie. W pracy cytowano również wstępne dane uzyskane w badaniu z wykorzystaniem  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET/CT prowadzonym obecnie przez autorów.

## Wyniki

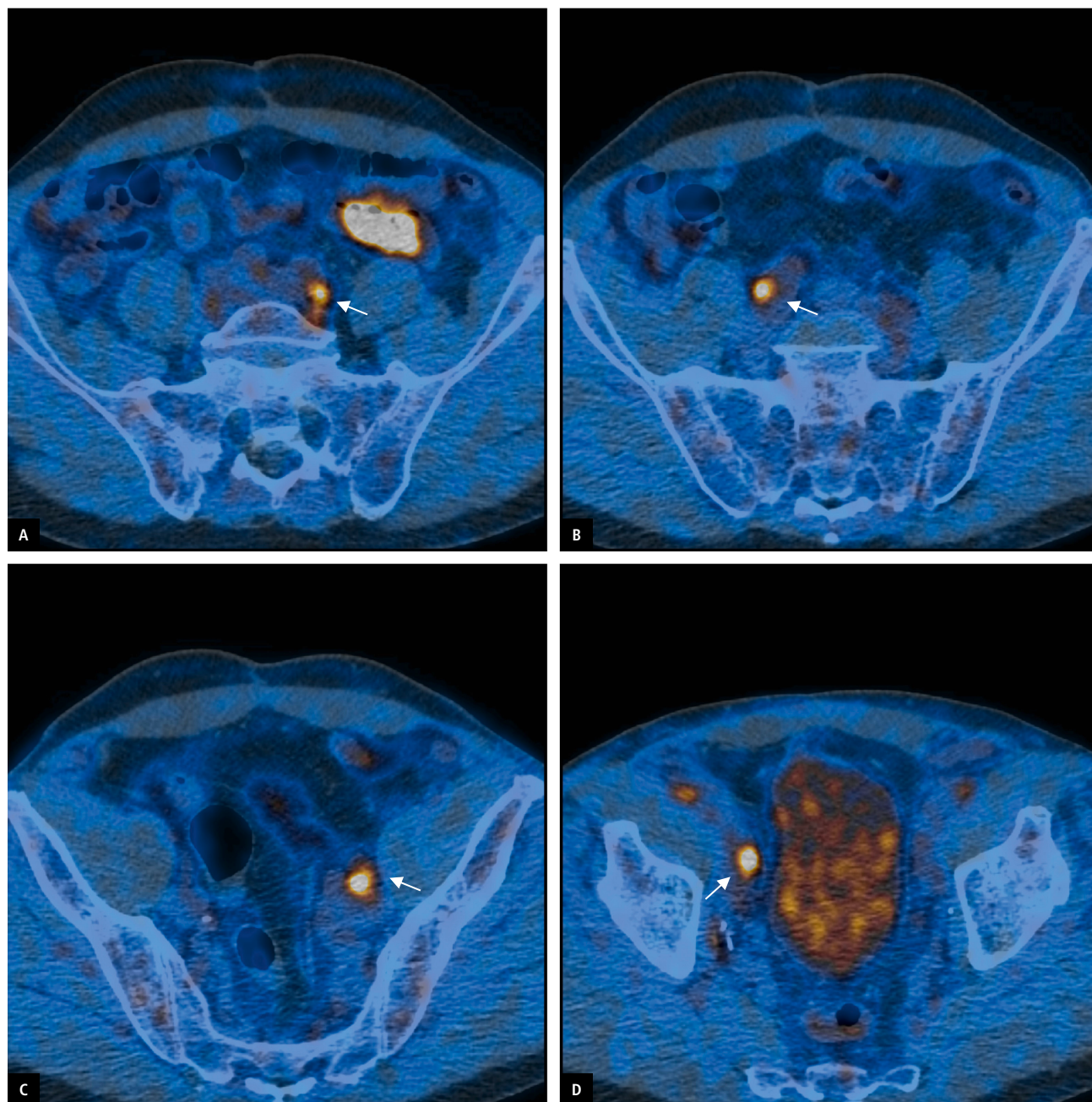
Radioizotop  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 został opracowany i zsyntetyzowany po raz pierwszy w 2016 r. przez badaczy w Heidelbergu w Niemczech.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 (podobnie jak większość badanych obecnie znaczników celowanych na PSMA) należy do tzw. drobnocząsteczkowych inhibitorów PSMA, które łączą się z centrum aktywnym enzymu za pomocą grupy mocznikowej. Po przyłączeniu ligandu (znacznika) do enzymu (PSMA) dochodzi do internalizacji kompleksu ligand–enzym



**Rycina 1.** 77-letni pacjent po radykalnej prostatektomii, hormonalnej i radioterapii z powodu wznowy miejscowej PCa (7 lat temu). Obecnie wznowa biochemiczna (stężenie PSA 1,4 ng/ml). W badaniu  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET/CT widoczne jest ognisko wznowy w łożu pooperacyjnej (biała strzałka),  $\text{SUV}_{\text{max}} = 9,2$ . Uwagę zwraca brak gromadzenia znacznika w pęcherzu moczowym (obrysowany zieloną linią). W wykonanym dwa miesiące wcześniej PET/CT z radiocholiną ognisko nie było widoczne, najprawdopodobniej z powodu nakładającej się na nie radioaktywności z pęcherza moczowego (materiał własny).

**Figure 1.** A 77-year-old patient with PCa after radical prostatectomy, androgen deprivation therapy and radiotherapy (due to local relapse). Currently the patient shows biochemical recurrence with PSA levels rising up to 1.4 ng/ml.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET/CT scans show tracer-avid local relapse (white arrow),  $\text{SUV}_{\text{max}} = 9.2$ . Noticeably, urinary bladder (within green circle) shows minimal radioactivity. Radiocholine PET/CT performed two months earlier was negative – the site of local relapse was not visible presumably due to the overlapping radioactivity within the bladder (authors' own material).

i jego uwięzieniu wewnątrz komórki [7]. Dzięki temu komórki wykazujące nadekspresję antygenu PSMA (komórki raka gruczołu krokowego) są widoczne w badaniu PET/CT jako miejsca zwiększonego wychwytu znacznika (aktywne metabolicznie) [4,8].  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007, podobnie jak inne znaczniki z tej grupy, gromadzi się również w zdrowych narządach: nerkach, gruczołach łzowych i ślinowych, wątrobie, mózgu, jądrach, jajnikach, jelitach oraz w gruczole krokowym niezmienionym nowotworowo. Ponieważ ekspresja PSMA w tych tkankach jest wyraźnie mniejsza niż w komórkach PCa, proporcjonalnie mniejszy jest również wychwyt radiofarmaceutyku [4,9].  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 spośród pozostałych drobnocząsteczkowych inhibitorów PSMA zdecydowanie wyróżnia korzystny sposób wydalania.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 wydalana się z moczem, ale w wyniku czasowej retencji znacznika w miększu nerek jest filtrowany do moczu z opóźnieniem. Dzięki temu w pęcherzu moczowym rejestrowane są śladowe ilości promieniowania – po 0–2 h od podania dawki jest to około 1,2% dawki podanej, a po 4–6 h około 0,5%. Dawki pochłonięte przez pęcherz moczowy są więc minimalne. Małe gromadzenie znacznika w pęcherzu moczowym umożliwia dokładną ocenę gruczołu krokowego i otaczających tkanek, co w przypadku innych



**Rycina 2.** 69-letni pacjent po radykalnej prostatektomii, limfadenektomii i radioterapii na łóżę pooperacyjną (2 lata temu). Obecnie wznowa biochemiczna (stężenie PSA 0,155 ng/ml). W badaniu 18F-PSMA-1007 widoczne są aktywne metabolicznie przerzuty do niepowiększonych węzłów chłonnych (7–10 mm w osi krótkiej) biodrowych wspólnych i zewnętrznych obustronnie (A–D, strzałki),  $SUV_{max}$  do 4,1. Wynik wykonanego miesiąc wcześniej badania PET/CT z radiocholiną był ujemny – nie uwidoczniło aktywnej metabolicznie wznowy miejscowej ani przerzutów PCa (materiał własny).

**Figure 2.** A 69-year-old patient with PCa after radical prostatectomy, lymphadenectomy and radiotherapy of the postoperative organ site (2 years ago). Currently the patient shows biochemical recurrence with PSA levels of 0.155 ng/ml. 18F-PSMA-1007 PET/CT scans show non-enlarged (7–10 mm in short axis), metastatic lymph nodes along common and external iliac arteries bilaterally (A–D, arrows),  $SUV_{max}$  up to 4.1. Radiocholine PET/CT performed a month earlier did not show neither local nor metastatic disease (authors' own material).

znaczników z tej grupy obarczone jest dużym ryzykiem błędu (ryc. 1.) [5,10]. 18F-PSMA-1007 podaje się dożylnie w pojedynczym wstrzyknięciu w dawce 250–380 MBq [5]. U pacjentów z PCa zmiany nowotworowe widoczne są już 40 minut po podaniu. Jednak kontrast pomiędzy tłem a guzem (*tumor-to-background ratio* – TBR) poprawia się wraz z upływem czasu i wydaje się najkorzystniejszy 2–3 h po iniekcji [4,5]. Rahbar i wsp. wykazali jednak, że wraz z czasem zwiększa się również gromadzenie znacznika w wątrobie, co może utrudniać jej ocenę pod kątem przerzutów [11]. W ośrodku badawczym w Heidelbergu, który dominuje, jeśli chodzi o liczbę wykonanych badań PET/CT z wykorzystaniem 18F-PSMA-1007, obrazowanie wykonywane jest 90–120 minut po podaniu znacznika [12,13]. Najwięcej publikacji oceniających przydatność 18F-PSMA-1007 w kontekście raka gruczołu krokowego dotyczy pacjentów z BCR. Wykazano, że obrazowanie PET/CT z tym znacznikiem uwidacznia zmiany patologiczne u 81–95% badanych. Widoczne są nawet zmiany o bardzo małych rozmiarach, np. przerzuty w niepowiększonych węzłach chłonnych (ryc. 2.) [5,12,13]. Tak jak w przypadku radiocholin i pozostałych znaczników celowanych na PSMA, czułość PET/CT z 18F-PSMA-1007 istotnie zależy od stężenia PSA pacjenta [12,13]. Przy stężeniu  $>2$  ng/ml wynosi 94–100%. U pacjentów z bardzo małymi stężeniami PSA ( $<0,5$  ng/ml) wykrywalność jest nadal stosunkowo duża i sięga 61–85% [12,13]. Dla porównania, radiocholin (najczęściej obecnie stosowane znaczniki w diagnostyce BCR) przy tak małym stężeniu PSA cechują się wykrywalnością rzędu 12% (ryc. 2.) [14]. W badaniu prowadzonym przez autorów z zastosowaniem 18F-PSMA-1007 wykrywalność zmian podejrzanych o wznowę u pacjentów z BCR i stężeniem PSA  $<2,0$  mg/ml wyniosła 52% (dane na podstawie 23 badanych, co stanowi 58% docelowej grupy).

Należy podkreślić, że wczesne rozpoznanie wznowy PCa ma kluczowe znaczenie dla dalszego postępowania z pacjentem. Wykazano, że ratująca radioterapia najczęściej korzyści przynosi chorym, u których stężenie PSA nie przekracza 0,5 ng/ml – sześciolatnie przeżycie wolne od biochemicznego nawrotu choroby wynosi w tej grupie 48%. Kiedy stężenie PSA jest większe i wynosi 0,51–1 ng/ml, 1,01–1,5 ng/ml i  $>1,5$  ng/ml, udział sześciolatkich przeżyć maleje i wynosi odpowiednio 40%, 28% i 18% [15]. Poza stężeniem PSA wykrywalność zmian patologicznych w badaniu 18F-PSMA-1007 PET/CT zwiększa złożoność guza pierwotnego w skali Gleasona i stosowanie leczenia antyandrogenowego [12]. Małe gromadzenie 18F-PSMA-1007 w moczu umożliwia dość precyzyjną ocenę gruczołu krokowego, łoża pooperacyjnej i otaczających tkanek. Mimo że metodą z wyboru przy ocenie zaawansowania miejscowego PCa i podejrzeniu wznowy miejscowej ciagle pozostaje multiparametryczny rezonans magnetyczny (*multiparametric magnetic resonance imaging* – mpMRI), poje-

dyncze doniesienia wskazują, że 18F-PSMA-1007 PET/CT może być w tej sytuacji klinicznej metodą co najmniej równoważną [16,17]. Freitag i wsp. wykazali, że PET/MRI z wykorzystaniem 18F-PSMA-1007 może być również z powodzeniem stosowany w pierwotnej ocenie zaawansowania PCa [18]. Grupa drobnocząsteczkowych inhibitorów PSMA cały czas powiększa się o nowe związki, które potencjalnie w przyszłości mogą posłużyć do obrazowania PCa. Jak do tej pory 18F-PSMA-1007 i  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL dominują w tej grupie zarówno jeśli chodzi o liczbę przebadanych pacjentów, jak i wartość diagnostyczną badania. Oba związki wykazują właściwie identyczną czułość. 18F-PSMA-1007 pozwala jednak na lepszą ocenę miednicy mniejszej ze względu na małe gromadzenie znacznika w moczu,  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL natomiast w mniejszym stopniu gromadzi się w wątrobie, dlatego wydaje się znacznikiem odpowiedniejszym dla pacjentów z zaawansowaną chorobą i możliwością przerzutów do tego narządu [19]. Dość istotnym ograniczeniem cytowanych w niniejszej publikacji badań jest brak analizy histopatologicznej znalezionych w PET/CT zmian. Należy jednak zwrócić uwagę, że rozmiary wykrywanych zmian są coraz mniejsze, co znacznie utrudnia ich biopsję i późniejszą analizę mikroskopową. W badaniu opublikowanym przez Giesela i wsp., w którym zmiany uwidocznione w 18F-PSMA-1007 PET/CT były weryfikowane histopatologicznie, wykazano jednak, że korelacja pomiędzy dodatnim wynikiem PET/CT a obecnością komórek PCa w preparatach jest bardzo duża – czułość obrazowania wyniosła 97,4% [5].

Warto też dodać, że dane na temat 18F-PSMA-1007, które obecnie posiadamy, pochodzą głównie z badań retrospektywnych, pilotażowych i opisów przypadków obejmujących w sumie niewielką grupę pacjentów.

## Wnioski

Z opublikowanych dotychczas badań wynika, że 18F-PSMA-1007 PET/CT jest obecnie bardzo dobrym (jeśli nie najlepszym) narzędziem do diagnostyki wznowy biochemicznej PCa u pacjentów z małym stężeniem PSA. Łatwość produkcji, dostępność, bardzo wysoka jakość obrazów oraz korzystny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny z pewnością przyczynią się do jego coraz szerszego stosowania. Należy mieć nadzieję, że wraz z liczbą przebadanych pacjentów będzie się zwiększała również liczba publikacji (zwłaszcza badań prospektywnych), które pozwolą w pełni poznać zalety i wady tego świetnie zapowiadającego się radiofarmaceutyku.

## Piśmiennictwo

1. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013; 40 (4): 486–495
2. 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. *J Nucl Med*, 2015; 56 (5): 668–674
3. Albinssi S, Artigas C, Aoun F, et al. Clinical impact of <sup>68</sup>Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multi-disciplinary approach. *BJU Int*, 2017; 120 (2): 197–203
4. Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, et al. Preclinical Evaluation of <sup>18</sup>F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging. *J Nucl Med*, 2017; 58 (3): 425–431
5. 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
6. Sanchez-Crespo A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot*, 2013; 76: 55–62
7. Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M, et al. <sup>18</sup>F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016; 43 (10): 1929–1930
8. Benešová M, Bauder-Wüst U, Schäfer M, et al. Linker Modification Strategies To Control the Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeting and Pharmacokinetic Properties of DOTA-Conjugated PSMA Inhibitors. *J Med Chem*, 2016; 59 (5): 1761–1775
9. Kopka K, Benešová M, Bařinka C, et al. Glu-Ureido-Based Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen: Lessons Learned During the Development of a Novel Class of Low-Molecular-Weight Theranostic Radiotracers. *J Nucl Med*, 2017; 58 (Suppl 2): 17S–26S
10. Giesel FL, Will L, Paddubny K, et al. [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET Improves the Diagnosis of Local Recurrence and Lymph Node Metastases in a Prostate Cancer Patient With a History of Bilateral Hip Arthroplasty. *Clin Genitourin Cancer*, 2018; 16 (2): 111–113
11. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Bögemann M, et al. <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer: biodistribution, tumour detection and activity kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018; 45 (8): 1329–1334
12. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection efficacy of [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*, 2018; jnumed.118.212233
13. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, et al. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018; 45 (12): 2055–2061
14. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective Comparison of <sup>18</sup>F-Fluoromethylcholine Versus <sup>68</sup>Ga-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 (8): 1185–1190
15. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2014; 65 (2): 467–479
16. Paddubny K, Freitag MT, Kratochwil C, et al. Fluorine-18 Prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Diagnostics of Local Recurrence in a Prostate Cancer Patient After Recent Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer*, 2018; 16 (2): 103–105
17. Kesch C, Vinsensia M, Radtke JP, et al. Intraindividual Comparison of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT, Multiparametric MRI, and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Primary Prostate Cancer: A Retrospective, Proof-of-Concept Study. *J Nucl Med*, 2017; 58 (11): 1805–1810
18. Freitag MT, Kesch C, Cardinale J, et al. Simultaneous whole-body <sup>18</sup>F-PSMA-1007-PET/MRI with integrated high-resolution multiparametric imaging of the prostatic fossa for comprehensive oncological staging of patients with prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018; 45 (3): 340–347
19. Giesel FL, Will L, Lawal I, et al. Intraindividual Comparison of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 and <sup>18</sup>F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. *J Nucl Med*, 2018; 59 (7): 1076–1080