



## Brief Correspondence

# Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography–detected Disease Extent and Overall Survival of Patients with High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An International Multicenter Retrospective Study

Manuel Weber <sup>a,y</sup>, Wolfgang P. Fendler <sup>a,y,\*</sup>, Aravind S. Ravi Kumar <sup>b,c,d</sup>, Jeremie Calais <sup>e</sup>, Johannes Czernin <sup>e</sup>, Harun Ilhan <sup>f</sup>, Fred Saad <sup>g</sup>, Alexander Kretschmer <sup>h,i</sup>, Turkey Hekimsoy <sup>j</sup>, Sabine D. Brookman-May <sup>h,i</sup>, Suneel D. Mundle <sup>k</sup>, Eric J. Small <sup>l</sup>, Matthew R. Smith <sup>m</sup>, Paola M. Perez <sup>l</sup>, Thomas A. Hope <sup>l</sup>, Ken Herrmann <sup>a</sup>, Michael S. Hofman <sup>b,c,d</sup>, Matthias Eiber <sup>j</sup>, Boris A. Hadaschik <sup>n</sup>

<sup>a</sup>Department of Nuclear Medicine, University of Duisburg-Essen and German Cancer Consortium (DKTK)–University Hospital Essen, Essen, Germany; <sup>b</sup> Molecular Imaging and Therapeutic Nuclear Medicine, Cancer Imaging, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>c</sup> Prostate Cancer Theranostics and Imaging Centre of Excellence (ProSTIC), Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>d</sup> Sir Peter MacCallum Department of Oncology, University of Melbourne, Melbourne, Australia; <sup>e</sup> University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; <sup>f</sup> Department of Nuclear Medicine, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; <sup>g</sup> Department of Surgery, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; <sup>h</sup> Department of Urology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; <sup>i</sup> Janssen Research & Development, Spring House, PA, USA; <sup>j</sup> Klinikum Rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; <sup>k</sup> Janssen Research & Development, Raritan, NJ, USA; <sup>l</sup> Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; <sup>m</sup> Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>n</sup> Department of Urology, University of Duisburg-Essen and German Cancer Consortium (DKTK)–University Hospital Essen, Essen, Germany

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.01.019>

## Yüksek Riskli Nonmetastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Hastalarda Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi ile Saptanan Hastalık Yayılımı ve Genel Sağkalım: Uluslararası Çok Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

Özet:

Metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri (nmCRPC), bilgisayarlı tomografi veya kemik sintigrafisi gibi geleneksel görüntülemelerle metastaz kanıtı olmaksızın androjen deprivasyon tedavisine rağmen yükselen PSA seviyeleri ile tanımlanır. SPARTAN, PROSPER ve ARAMIS faz 3 çalışmaları, nmCRPC ve PSA doubling time (PSADT) <10 ay olan hastalarda sırasıyla apalutamid, enzalutamid ve darolutamidin metastazsız sağkalım ve genel sağkalımı önemli ölçüde uzattığını göstermiştir. Bununla birlikte, geleneksel görüntüleme ile tümör tespiti, düşük sensitivite nedeniyle sınırlıdır. Buna karşılık, giderek artan sayıda kanıt, çeşitli klinik senaryolarda PSMA-PET için önemli ölçüde daha yüksek tespit oranları ve özgüllük göstermektedir. SPARTAN'inkine benzer dahil etme kriterlerine sahip 200 nmCRPC hastasının retrospektif çok merkezli bir çalışmasında, PSMA-PET'in hastaların %55'inde metastatik hastalığı tespit ettiğini ve bunun da önemli ölçüde evrelemede artışa yol açtığını gösterildi.

PSMA-PET'in genel sağkalım ve yeni metastazlara kadar geçen süre için prognostik değerini ve hastalık yönetimini değerlendirmek için nmCRPC kohortu genişletilmiş bir takip için değerlendirildi.

Özetle, altı yüksek hacimli PET merkezinin veri tabanlarında nmCRPC ve PSADT <10 ay ve/veya Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) skoru 4 olan ve PSMA-PET uygulanan hastalar tarandı.

Birincil sonlanım noktası PSMA-PET'ten herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan genel sağkalım; ikincil sonlanım noktaları ise PSMA-PET'ten ölüme veya herhangi bir görüntüleme yöntemi ile saptanan yeni uzak metastazlara kadar geçen süre ve başlangıç PSMA-PET'inden sonra uygulanan birinci ve ikinci basamak tedaviydi. Son noktalar PSMA-PET'ten sonra ortalama 43 aylık bir takip süresi boyunca değerlendirilmiştir.

Hasta kohortu 200 hastadan oluşuyordu. Ortanca yaş 71 yıl ve ortalama PSA düzeyi 5,3 idi. 200 hastanın; 115'inde (%58) PSADT <10 ay ve bunların 66'sında ISUP  $\geq 4$  iken; 85'inde (%43) sadece ISUP  $\geq 4$  idi.

Ortalama 43 aylık takip süresince; genel sağkalımda 56 hasta ve 83 hastada yeni uzak metastaz meydana geldi. Konvansiyonel görüntülemede ise yeni uzak metastaza kadar geçen süre 71/83 hastada izlendi.

pN1'e karşı pN0/pNx hastalığı ( $p = 0,012$ ), beş veya daha fazla polimetastatik hastalığa karşı beşten az PSMA-pozitif lezyonu ( $p = 0,027$ ) ve SUVmax  $\geq 8,4$ 'e karşı  $<8,4$  ( $p = 0,043$ ) olan hastalarda genel sağkalım medyan süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu saptandı. Tüm vücut veya bölge başına PSMA pozitif tümör hacmi genel sağkalım ve yeni saptanan metastaza kadar geçen süre ile ilişkili bulunmadı. Cox regresyonu kullanılarak yapılan çok değişkenli analiz; pN1 hastalığın ( $p = 0,019$ ) ve polimetastatik hastalığın ( $p = 0,05$ ) daha kötü genel sağkalım ile ilgili olduğunu doğruladı. Polimetastatik hastalık tek

değişkenli analizde de daha kısa yeni metastaz saptanmasına kadar geçen süre ile ilişkili saptandı (38 vs 60 ay;  $p = 0.021$ ).

PET'teki tek odaklı/oligometastatik hastalık genel sağkalım ve yeni metastaz saptanmasına kadar geçen süre için prognostik değildi. PSADT  $\leq 10$  ay ( $n = 115$ ) olan hastalara odaklanan tek değişkenli bir analizde, PET lezyonlarının SUVmax  $\geq 8,4$  ( $p = 0,034$ ) olan hastalarda ortalama genel sağkalım anlamlı olarak daha kısa saptandı.

PSMA-PET sonrası tedaviye ilişkin bilgiler 158/200 (%79) hasta için mevcuttu. Lokorejyonel salvage terapinin kullanımı; başlangıçta hastalık olmayan/lokal hastalığı olan hastalarda %58'den lokorejyonel hastalığı olan hastalarda %39'a ve sadece uzak metastazı olan hastalarda %12'ye düşmüştür. Buna karşılık, androjen reseptör sinyal inhibitörlerinin kullanımı görünür olmayan/lokal hastalığı olan hastalarda %25'ten lokorejyonel ve sadece uzak metastatik hastalığı saptananlarda sırasıyla %37 ve %51'e yükselmiştir.

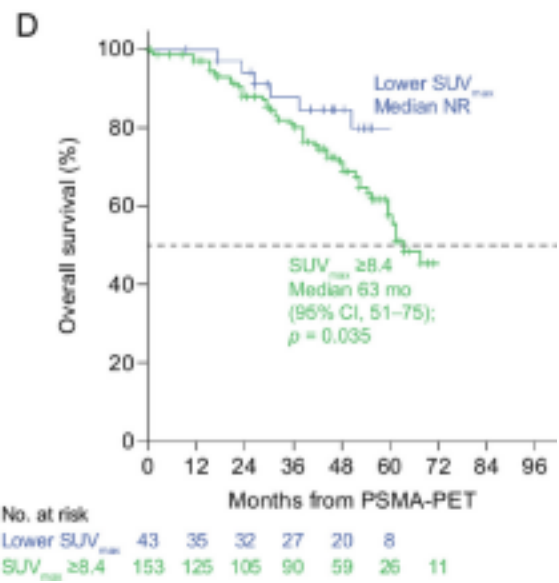
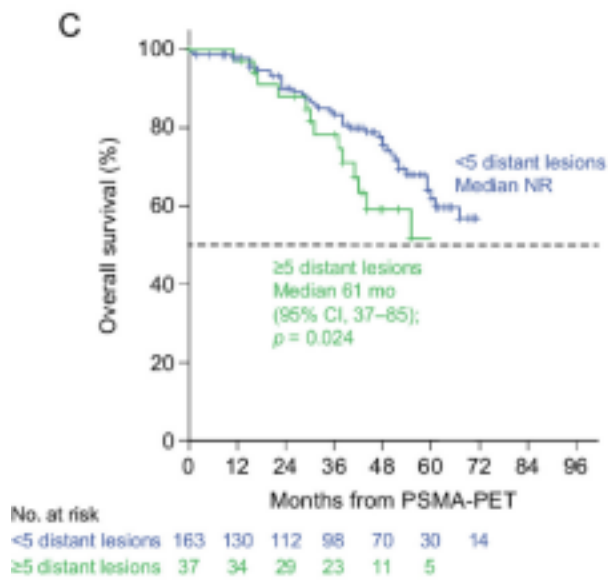
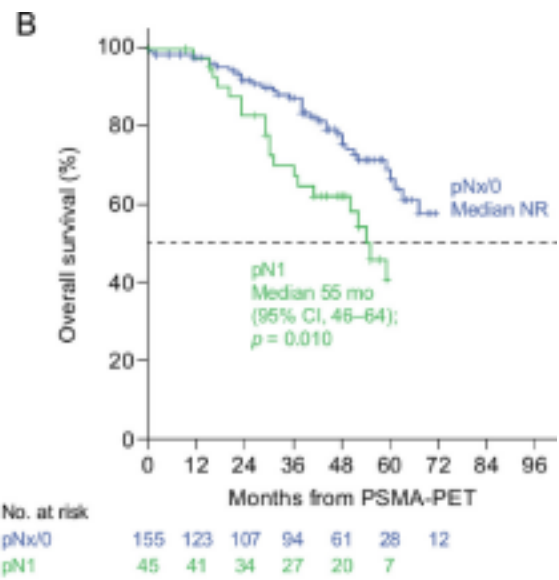
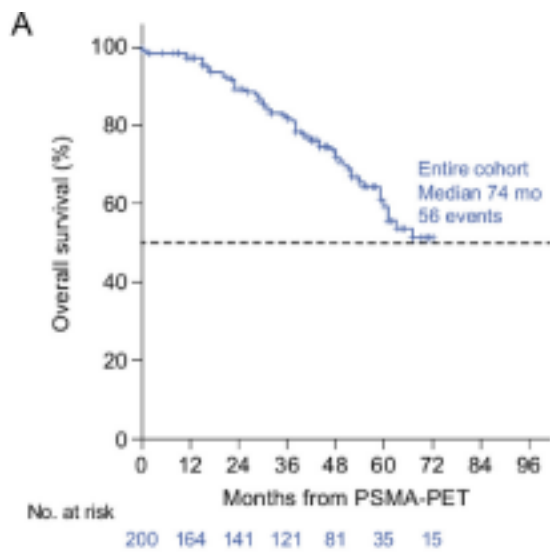
Yüksek riskli nmCRPC'li hastalara odaklanılmasına rağmen, PSMA-PET, lokalize hastalıktan ilerlemiş uzak hastalığa kadar uzanan heterojen hastalık kapsamını ortaya koymuştur.

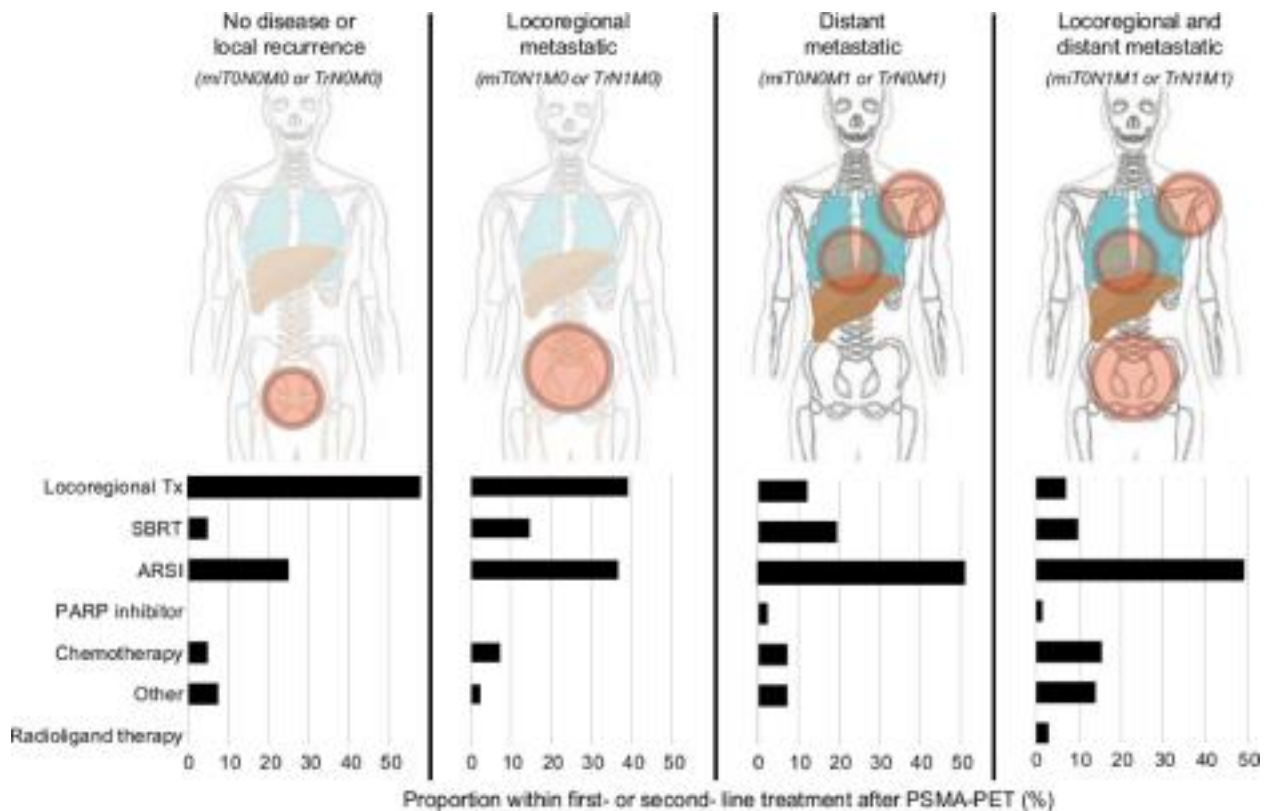
Özetle, PSMA-PET'e göre polimetastazlar (beş veya daha fazla lezyon) ve başlangıçtaki pN1 durumu, bu analizde nmCRPC'li hastalarda daha kısa genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. PSMA-PET hastalık kapsamı, bu hasta kohortunda yeni ek risk sınıflandırmasına olanak sağlamıştır ve PSMA-PET tarafından tanımlanan bu ve potansiyel olarak diğer risk faktörlerinin gelecekteki riske uyarlanmış tedavi algoritmalarına dahil edilip edilemeyeceğini doğrulamak için diğer çalışmalarda tekrarlanmalıdır.

**Türkçe Özeti Hazırlayan:**

**ESRU Türkiye adına Asistan Dr. Ömer Onur TANTEKİN**

**SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.**





imaging trial. *Eur Urol* 2023;84:588–96.

## References

- [1] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235–46.
- [2] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040–9.
- [3] Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
- [4] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79:150–8.
- [5] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–18.
- [6] Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2197–206.
- [7] Chow KM, So WZ, Lee HJ, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging modalities for initial staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2023;84:36–48.
- [8] Fendler WP, Weber M, Iravani A, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:7448–54.
- [9] Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018;59:469–78.
- [10] Gafita A, Bieth M, Kronke M, et al. qPSMA: semiautomatic software for whole-body tumor burden assessment in prostate cancer using (68)Ga-PSMA11 PET/CT. *J Nucl Med* 2019;60:1277–83.
- [11] Emmett L, Tang R, Nandurkar R, et al. 3-Year freedom from progression after (68)Ga-PSMA PET/CT-triaged management in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of a prospective multicenter trial. *J Nucl Med* 2020;61:866–72.
- [12] Djaileb L, Armstrong WR, Thompson D, et al. Presurgical (68)Ga PSMA-11 positron emission tomography for biochemical recurrence risk assessment: a follow-up analysis of a multicenter prospective phase 3
- [13] Roberts MJ, Morton A, Papa N, et al. Primary tumour PSMA intensity is an independent prognostic biomarker for biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3289–94.
- [14] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402–18.