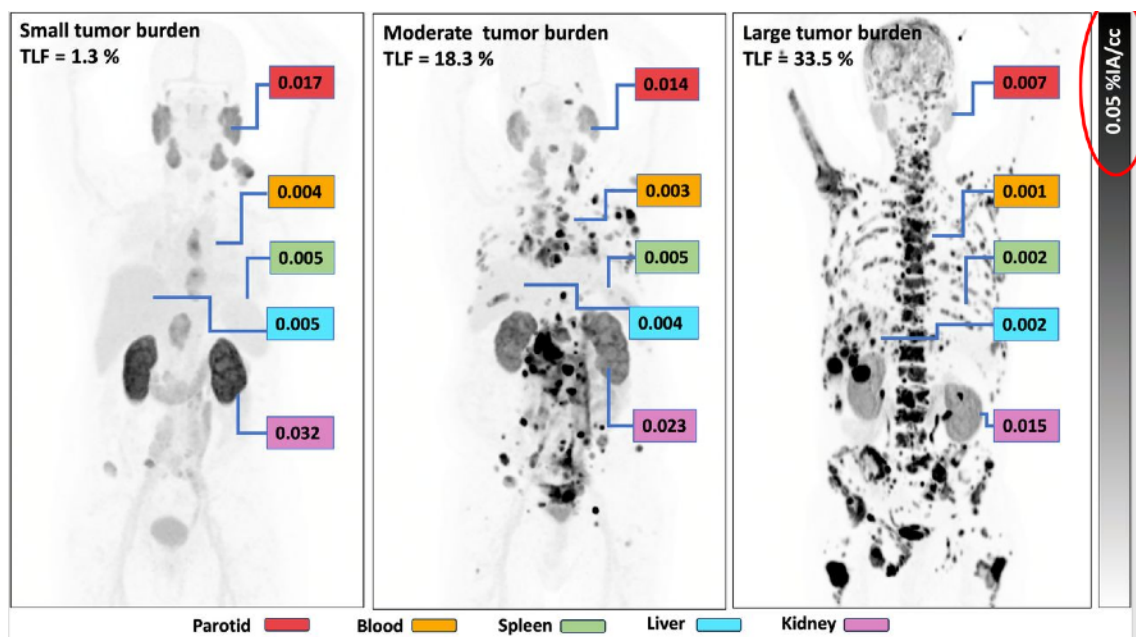
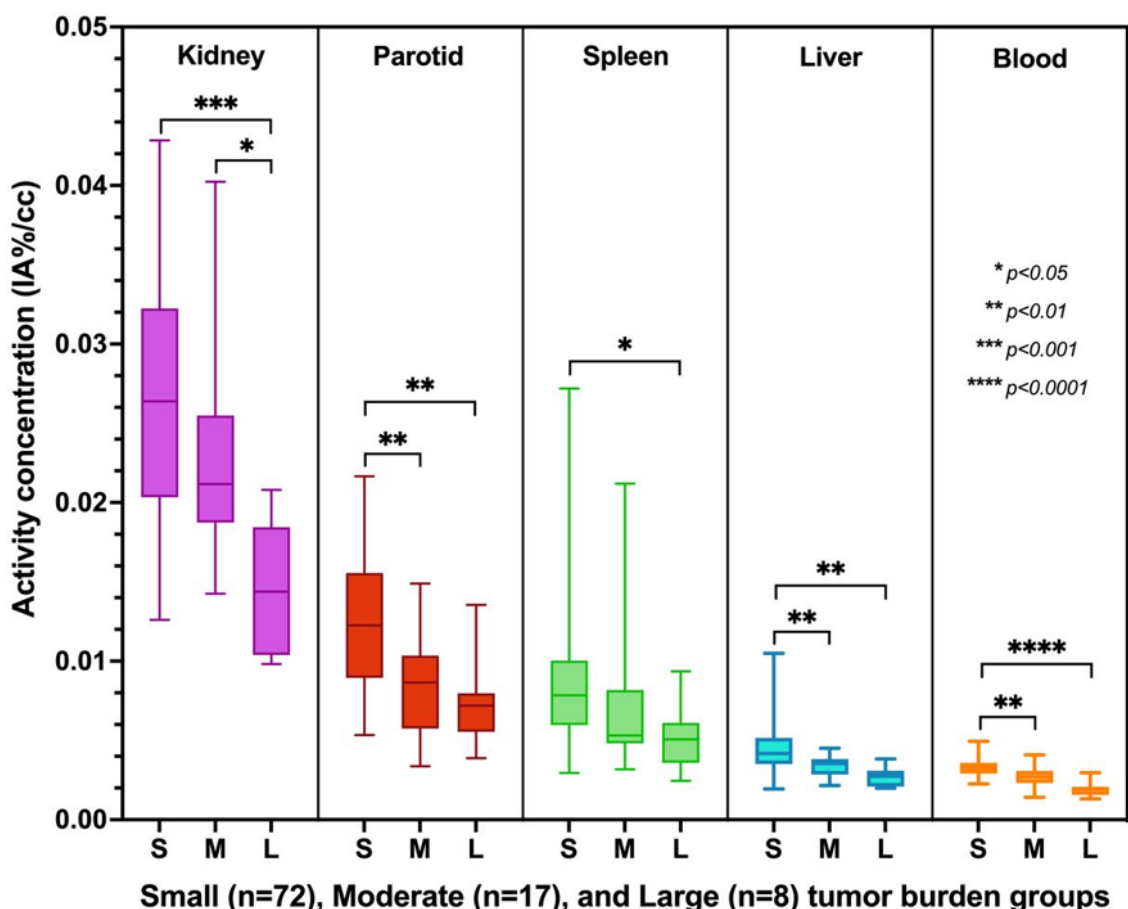


implications for PSMA-RLT: insight from the 3TMPO study

Atefeh Zamanian, Etienne Rousseau, François-Alexandre Buteau, Frédéric Arsenault, Alexis Beaulieu, Geneviève April, Gad Abikhzer, Daniel Juneau, Nicolas Plouznikoff, Eric Turcotte, Catherine Allard, Stephan Probst, Patrick Richard, Fred Saad, Brigitte Guerin, Frédéric Pouliot and Jean-Mathieu Beauregard

Journal of Nuclear Medicine June 2024, 65 (supplement 2) 241300;



Introduction:

The tumor sink effect is the phenomenon by virtue of which the sequestration of a radiopharmaceutical in cancer lesions leads to decreased activity concentration in the bloodstream and uptake by organs. In radiopharmaceutical therapy, this translates into lower healthy tissues irradiation for patients with widespread and intensely avid metastases, especially when a fixed-activity regime is applied. The aim of this subanalysis of the 3TMPO study was to investigate the tumor sink effect on prostate-specific membrane antigen (PSMA) imaging in a population of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Methods:

Ninety-eight patients with progressive mCRPC and at least 3 metastases on conventional imaging were enrolled in 3TMPO, a prospective multicenter cohort study investigating inpatient intermetastatic heterogeneity using multi-tracer PET/CT (NCT04000776). As part of this study, all participants underwent a whole-body PET/CT 60 minutes after injection of ⁶⁸Ga-PSMA-617. One was excluded because of missing data and therefore 97 participants were included in this analysis. The total tumor burden was delineated semi-automatically by drawing a volume of interest (VOI) including all voxels with an SUV $\geq 1.5 \times$ liver SUV_{mean} followed by removal of sub-VOIs < 1 cc or representing benign uptake. The total lesion fraction (TLF) was obtained by dividing the total lesion activity by the body weight in grams and expressed in percent. Participants were stratified into three tumor burden groups: Small ($< 10\%$), Moderate ($\geq 10\%$ to $< 25\%$) and Large ($\geq 25\%$) TLF. Weight, lean body weight (LBW), body surface area (BSA) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were also considered as independent variables. The liver and blood pool (thoracic aorta) activity concentrations were sampled using 3-cm spherical VOIs. For target organs, i.e. the kidneys, parotid glands and spleen, 2-cm VOIs centered on the location of organ SUV_{peak} were used. All uptake data was expressed in percent injected activity per cc (%IA/cc), which is in principle more directly related to the specific absorbed dose (Gy/GBq) than SUV in a therapeutic setting. Data was analyzed using Spearman correlations and Kruskal-Wallis tests followed by Dunn's post-hoc tests.

Results:

The median TLF was 2.2 % (range: 0.0%–43.5%). Among the 97 participants, 72 (74%) were found to have a small, 17 (18%) a moderate, and 8 (8%) a large tumor burden. For each healthy tissue, the IA%/cc was negatively and significantly correlated with TLF (r ranging -0.33 to -0.46; $p < 0.001$), and statistically significant differences in tissues IA%/cc were found between the tumor burden groups (Figure 1; $p < 0.01$). Typical cases illustrating the tumor sink effect are shown in Figure 2. The IA%/cc of the liver and blood was also negatively and significantly correlated with weight, LBW, BSA and eGFR (r ranging -0.23 to -0.33; $p < 0.05$), while that of the parotid with weight and BSA (r of -0.27 and -0.23, respectively; $p < 0.05$). When combining predictive variables, the term [BSA/(1-TLF)] tended to yield the strongest negative correlations with healthy tissues IA%/cc (r ranging -0.33 to -0.63; $p < 0.001$).

Conclusions:

We observed a tumor sink effect among mCRPC patients scanned with ⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/CT. This finding supports that, in the context of PSMA-RLT, patients with a larger tumor burden are likely to receive lower absorbed doses to healthy tissues than they could tolerate and as such be undertreated with the current one-size-fits-all, fixed-activity regimes. Other factors such as body habitus and renal function may predictably further impact the biodistribution of PSMA radioligands and consequently the dosimetry during PSMA-RLT. Personalizing PSMA-RLT could allow to safely increase the injected activity, tumor absorbed dose and clinical benefits in a substantial proportion of patients, and particularly those with a larger tumor burden who are the most in need of therapeutic relief.

要旨

はじめに

腫瘍シンク効果とは、放射性医薬品が癌病変に封入されることで、血流中の放射能濃度と臓器への取り込みが低下する現象である。放射性医薬品療法において、特に固定放射能療法が適用される場合、これは広範囲かつ極めて活発な転移を有する患者における健常組織への放射線被曝を低減することを意味する。3TMPO試験の本サブ解析の目的は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者集団における前立腺特異膜抗原（PSMA）イメージングにおける腫瘍シンク効果を調査することであった。

方法

進行性mCRPC患者で、従来の画像診断で少なくとも3つの転移が確認された98名が、マルチトレーサーPET/CTを用いて患者内転移巣間の異質性を検討する前向き多施設コホート研究である3TMPO（NCT04000776）に登録された。この研究の一環として、参加者全員が68Ga-PSMA-617の注入から60分後に全身PET/CT検査を受けた。1人が欠損データのために除外されたため、この解析には97人の参加者が含まれた。総腫瘍量は、SUVが肝臓SUV平均の1.5倍以上のボクセルすべてを含む関心体積（VOI）を描画し、1cc未満または良性の取り込みを表すサブVOIを除去することで半自動的に描かれた。総病変分率（TLF）は、総病変活性をグラム単位の体重で割ってパーセントで表すことで得られた。参加者は、小（<10%）、中等度（ $\geq 10\% \sim < 25\%$ ）、大（ $\geq 25\%$ ）の3つの腫瘍量グループに層別化された。体重、除脂肪体重（LBW）、体表面積（BSA）、推定糸球体濾過率（eGFR）も独立変数と見なされた。肝臓および血液プール（胸部大動脈）の放射能濃度は、直径3cmの球状VOIを用いてサンプリングした。標的臓器（腎臓、耳下腺、脾臓）については、臓器SUVpeakの位置を中心とした直径2cmのVOIを用いた。すべての集積データは、1ccあたりの注入放射能の割合（%IA/cc）で表した。これは、治療環境においてSUVよりも比吸収線量（Gy/GBq）とより直接的な相関を示す。データは、スピアマン相関係数、クラスカル・ワリス検定、およびダンの事後検定を用いて解析した。

結果

TLFの中央値は2.2%（範囲：0.0%～43.5%）であった。97名の参加者のうち、72名（74%）が腫瘍量が少ない、17名（18%）が中等度、8名（8%）が腫瘍量が多いことが判明した。それぞれの健常組織において、IA%/ccはTLFと有意に負の相関を示し（ r は-0.33～-0.46、 $p < 0.001$ ）、腫瘍負荷群間では組織IA%/ccに統計的に有意な差が認められた（図1、 $p < 0.01$ ）。腫瘍シンク効果を示す典型的な症例を図2に示す。肝臓および血液のIA%/ccは、体重、LBW、BSA、eGFRとも有意に負の相関を示し（ r は-0.23～-0.33、 $p < 0.05$ ）、耳下腺のIA%/ccは体重およびBSAと有意に負の相関を示した（ r はそれぞれ-0.27および-0.23、 $p < 0.05$ ）。予測変数を組み合わせた場合、 $[BSA/(1-TLF)]$ という項が健常組織のIA%/ccと最も強い負の相関を示す傾向があった（ r は-0.33～-0.63、 $p < 0.001$ ）。

結論

68Ga-PSMA-617 PET/CTで検査したmCRPC患者において、腫瘍シンク効果が認められました。この知見は、PSMA-RLTにおいて、腫瘍量の多い患者は、健常組織への吸収線量が耐容線量よりも低く、現在の画一的な固定放射能療法では治療不足となる可能性を裏付けています。体型や腎機能などの他の要因も、PSMA放射性リガンドの体内分布、ひいてはPSMA-RLT中の線量測定にさらに影響を及ぼすことが予測されます。PSMA-RLTを個別化することで、多くの患者、特に腫瘍量が多く治療による緩和を最も必要とする患者において、注入放射能、腫瘍吸収線量、および臨床的ベネフィットを安全に向上させることができる可能性があります。

セラヨコ・トーク



- ・腎機能低下例でも、腫瘍総量が大きければ、腎臓への取り込みは減少する？
- ・腫瘍ボリュームが大きい人で肝メタの場合は？