



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD DE MEDICINA NUCLEAR  
E IMAGINOLOGIA MOLECULAR

**VALOR DIAGNÓSTICO DEL PET CT CON  
<sup>68</sup>GA-PSMA VS PET CT CON <sup>18</sup>F-FDG  
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS.**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGIA MOLECULAR

PRESENTA:

DRA. MARGARITA CAMPUZANO BUENROSTRO.

TUTOR:

DR. ELEAZAR IGNACIO ALVAREZ.

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**AUTORIZACIÓN DE TESIS.**

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**  
**Subdirectora de Educación Médica del**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

**Dr. Eleazar Ignacio Álvarez**  
**Médico Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular**  
**Asesor de tesis**

**Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa**  
**Médico Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular**  
**Y Profesor Titular del curso de Medicina Nuclear del**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco al creador por darme la maravillosa oportunidad de vivir y de aprender el verdadero valor de la vida. Por darme el juicio propio para discernir entre el bien y el mal. Pero sobre todo por darme la capacidad y el valor para poder realizar todos y cada uno de mis sueños personales.

Al Dr. Francisco Osvaldo jefe del servicio del Medicina Nuclear del INCan por su apoyo para la elaboración de esta tesis.

AL Dr. Eleazar Ignacio Álvarez, adscrito al departamento de medicina nuclear del INCan por su incondicional apoyo como asesor de tesis, profesor, amigo y ser humano. Quiero que sepa que sin su apoyo esto no sería posible. Gracias por sus enseñanzas que día a día me motivaron a ser mejor médico nuclear y sobre todo ser humano.

Al Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa. Profesor titular de la especialidad de Medicina Nuclear en el INCan. Excelente profesor, médico nuclear y amigo. Dr. muchas gracias por sus enseñanzas, lo llevo en mi corazón, gracias por ser un excelente ser humano.

A mis profesores la Dra. Irma Soldevilla, Quetzali Pitalua, Sevastian Medina, Roberto Pedrero y Estrella Aguilera por toda la asesoría y apoyo que me brindaron durante mi formación.

Al personal técnico, físico médico, enfermeros y administrativo que labora en el departamento de medicina nuclear por su apoyo y profesionalismo para la realización de los estudios que se hicieron en esta investigación.

A mi incondicional amigo el Dr. Sergio Antonio López Buenrostro, gracias por tu apoyo y amistad durante estos 3 años. Espero que sean muchos años más. Gracias por permitirme conocer la grandeza de tu alma.

A mis residentes Joel, Filiberto, Emmanuel y compañeros Anakaren, Daniela y Uvi gracias por la ayuda brindada para elaboración de este proyecto.

A mi madre María De Lourdes y hermanas (Gabriela y Claudia) por motivarme día a día para seguir adelante. Por creer en mí, en mi capacidad y sobre todo por darme la energía para seguir creciendo.

A mi esposo Rafael García, por tu apoyo, motivación, confianza y amistad. Por ser mi complemento de vida. Gracias por inspirarme a ser la mejor versión de mi persona.

## ÍNDICE

<b>Título</b>	<b>1</b>
<b>Autorización de tesis</b>	<b>2</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>3</b>
<b>Índice</b>	<b>4</b>
<b>I. Antecedentes</b>	<b>5</b>
<b>II. Planteamiento del problema</b>	<b>15</b>
<b>III. Objetivos</b>	<b>15</b>
<b>IV. Hipótesis</b>	<b>15</b>
<b>V. Pregunta de investigación</b>	<b>15</b>
<b>VI. Justificación</b>	<b>16</b>
<b>VII. Protocolo de investigación</b>	<b>17</b>
<b>VIII. Análisis estadístico</b>	<b>18</b>
<b>IX. Resultados</b>	<b>19</b>
<b>X. Discusión</b>	<b>29</b>
<b>XI. Conclusiones</b>	<b>30</b>
<b>XII. Bibliografía</b>	<b>31</b>

## I. Antecedentes.

El carcinoma de células renales (CCR) es el noveno cáncer más común en los hombres y el 14º cáncer más común en las mujeres. En 2012, se estimaron 143 000 muertes por RCC, lo que la convierte en la 16ª causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo. En las últimas décadas, ha habido una mayor incidencia asociada con un mejor diagnóstico de la enfermedad y la exposición a diversos factores de riesgo. Las tasas de incidencia más altas se pueden encontrar en los países desarrollados, principalmente en Europa del Norte y del Este, así como en América del Norte<sup>1</sup>.

La incidencia más altas a nivel mundial fue reportada en República Checa (21.9/100000 en varones) y Lituania (18,7/100000 en varones). Las tasas de incidencia son inferiores a 2/100000 en países de bajo riesgo, como China, Tailandia y países africanos. En los Estados Unidos, las tasas de incidencia son mayores en los hombres negros (15.6/100.000) que en los hombres blancos (14.0/100.000). Los hispanos y los no hispanos muestran tasas similares<sup>6</sup>. Representando del 1% al 3% de todas las neoplasias viscerales malignas<sup>2</sup>. A nivel mundial la mitad de los casos aproximadamente son diagnosticados antes de los 65 años<sup>6</sup>.

Algunos de los factores de riesgo informados para el CCR incluyen el género (más prevalente en hombres) y la edad (más prevalente en adultos mayores); sin embargo, debido al aumento de la incidencia, algunos estudios han identificado otros factores asociados, como la hipertensión por el uso crónico de diuréticos, diabetes, infecciones del tracto urinario, factores de exposición (es decir, fumar, asbesto, radiación) y factores de estilo de vida (dieta y obesidad)<sup>1</sup>.

La Organización mundial de la salud clasifica a los tumores epiteliales renales malignos de la siguiente manera<sup>2,3</sup>:

SUBTIPO HISTOLOGICO	% DE INCIDENCIA
<b>CCR DE CÉLULAS CLARAS (CRCC)</b>	<b>75%</b>
CCR PAPILAR (PRCC)	10%
CCR CROMÓFOBO (ChRCC)	5%
CA DE LOS CONDUCTOS COLECTORES DE BELLINI	1%
CA RENAL MEDULAR	1%
CA ASOCIADO TRANSLOCACIÓN XP11	Raro
CCR ASOCIADO A NEUROBLASTOMA	Raro
CA TUBULAR MUCINOSO Y DE CÉLULAS FUSIFORMES	Raro
CCR TUBULOQUISTICO	Raro
CA RENAL INCLASIFICABLE	4-6%

El carcinoma de células renales (CCR) es un grupo de tumores heterogéneos que surgen del epitelio de los túbulos renales. Tienen características patológicas, citogenéticas y moleculares únicas. También tienen distintos comportamientos biológicos, manifestaciones clínicas y respuestas terapéuticas. El cáncer renal de células claras (CRCC), representa aproximadamente del 60% al 75% de todos los CCR, es el subtipo más común, y los pacientes tienen un pronóstico peor que aquellos con otros tipos de CCR<sup>4</sup>.

La mayoría de los carcinomas de células claras (95%) son esporádicos y el 5% restante se asocia a los síndromes hereditarios (enfermedad de Von Hippel-Lindau o esclerosis tuberosa). La alteración de la función del gene de Von Hippel-Lindau, se ha encontrado en la mayoría de los casos de CRCC y conduce a sobreexpresión del factor inducible por hipoxia-1-alfa (HIF1), incluido el factor endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas<sup>4</sup>. Estos factores inducen angiogénesis y son responsables de la hipervascularidad natural del cáncer renal de células claras, este aumento de la vasculatura da lugar a un reforzamiento de las lesiones en los estudios de tomografía computarizada con contraste, lo que incrementa su valor diagnóstico en el cáncer renal de células claras<sup>4</sup>.

Macroscópicamente, es una lesión sólida, amarillenta con grados variables de necrosis interna, hemorragia y degeneración enquistada. Estos hallazgos se observan con mayor frecuencia en tumores de gran volumen y rápido crecimiento. También se pueden encontrar calcificaciones tumorales. Histológicamente, tales lesiones de células claras se presentan debido a su contenido citoplásmico rico en lípido y glicógeno. Con frecuencia, tales tumores también presentan células con citoplasma granular eosinófilo. Los resultados de la proyección de imagen son compatibles con tales características histopatológicas que identifican las lesiones hipervascularizadas y heterogéneas debido a la necrosis, a la hemorragia, a los quistes y a las calcificaciones. La necrosis es más común en lesiones más grandes, generalmente con las dimensiones > 4 cm. El índice de ocurrencia y el grado de necrosis también se han asociado con tumores histológicos de alto grado.<sup>3</sup>

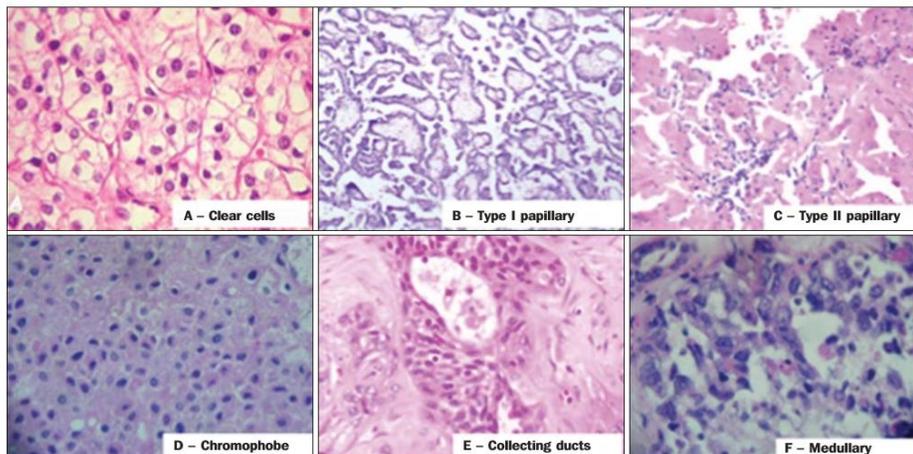


Figura 1 Histología de los subtipos más frecuentes de CCR. A: CCR de células claras: células con amplio citoplasma rico en lípidos, de ahí el nombre de neoplasma. B: CCR papilar tipo I: células basófilas pequeñas con escaso citoplasma, organizadas en forma de huso, en una sola capa de células que rodean la membrana basal. C: CCR papilar tipo II: células organizadas en un patrón en forma de huso con papilas cubiertas por células con abundante citoplasma granular eosinofílico con nucléolos prominentes. D: Cromófobo CCR: células pálidas grandes con citoplasma reticulado y halos perinucleares. E: histología del conducto colector RCC: muestra una disposición irregular de células infiltrantes en las paredes del conducto colector, que muestra una desmoplasia notable. F: CCR medular: se origina en la nefrona distal, también con una disposición celular irregular, notable pleomorfismo y núcleos hiper cromáticos.<sup>3</sup>

La angiogénesis ha sido vista como un blanco terapéutico en CRCC. Moléculas pequeñas inhibidores de la tirosina cinasa, como el sorafenib y sunitinib, han sido desarrollados en pruebas clínicas en cáncer renal avanzado y metastásico.<sup>2</sup>

SUBTIPO	INCIDENCIA	ORIGEN/ HISTOLOGÍA	EDAD	Patrón de señal / densidad	Comportamiento biológico.	Patrón hemodinámico post-contraste	Asociaciones y predisposiciones
Células claras	75%	Nefrona proximal, epitelio tubular	> 50 Años	Densidad / señal heterogénea	Agresivo, según la etapa, grado de Furhman y transformación sarcomatoide.	Hipervascularizado	Von Hippel-Lindau (25-45%), esclerosis tubular (2%).
Papilar	10%	Nefrona distal, epitelio tubular	> 50 Años	Señal de T2 baja, hipodensa.	Agresivo, según la etapa de Furhman y transformación sarcomatoide.	Hipovascularizado	Cáncer renal papilar hereditario.
Cromóforo	5%	Nefrona dista, células intercaladas de los túbulos distales.	> 50 Años	Hipodensa, intensidad de señal intermedia.	Baja mortalidad (10%)	Hipovascularizado	Síndrome de Birt-Hogg Dubé (en asociación con oncocitoma).
De los conductos colectores de Bellini	1%	Recolección de túbulos.	> 50 Años	Señal de T2 baja, heterogénea.	Muy agresivo: mortalidad 70% en dos años.	Hipovascularizado	Predomina en hombres
Medular	1%	Nefrona distal.	Segunda y tercera década de la vida.	Heterogénea infiltrante.	Extremadamente agresivo.	Hipovascularizado	Ligera predominancia en hombres.
Asociado a traslocación de Xp11	Raro	Nefrona distal/proximal, puede ser similar a carcinoma papilar o de células claras.	Niños	Hipodensa, intensidad de señal T2 intermedia.	Indolente.	Hipovascularizado	Ligera predominancia en hombres.
Tubular mucinoso y de células fusiformes.	Raro	Nefrona distal, células tubulares.	Cuarta y quinta década de la vida.	Ligeramente hiperintenso en T2, se puede observar cicatriz central.	Metástasis raras de crecimiento lento.	Hipovascularizado	Asociado con la enfermedad de células falciformes.
Asociado a neuroblastoma.	Raro	Epitelio tubular proximal.	Adolescentes (promedio 13años)	Hipodensa/Intensidad de señal intermedia en T2	Indolente.	Hipovascularizado	GEN TFE3 involucrado en la génesis tumoral.
No clasificado	4-6%	Variable		Variable.	Alta mortalidad.	Hipovascularizado	Predominio en mujeres.

Principales subtipos histológicos de CCR: epidemiología, histología y características de imagen<sup>3</sup>.

Se han propuesto muchos sistemas de clasificación para la neoplasia de células renales. El sistema Fuhrman fue el sistema de clasificación más utilizado en el CCR, pero no debe aplicarse al cromóforo CCR. Además, el sistema Fuhrman no ha sido validado para la mayoría de los nuevos subtipos de carcinoma renal. Para los tumores de grado 1-3, el sistema define el grado del tumor según la prominencia nucleolar. El grado 4 se define por la presencia de pleomorfismo nuclear pronunciado, células gigantes tumorales, diferenciación rabdoide y/o sarcomatoide. Este sistema de clasificación ha sido validado para CRCC y CCR papilar. Aún no se ha validado para otros tipos de tumores debido a la pequeña cantidad de casos reportados<sup>2</sup>.

<b>FURHMAN</b>	<b>Descripción</b>
Grado 1	Nucléolos ausentes o poco visible y basofílico en la magnitud a x400.
Grado 2	Nucleolo visible y eosinofílico con un aumento de x400, y visible, pero no prominente con aumento de x100.
Grado 3	Nucléolo visible y eosinofílico con un aumento de x100.
Grado 4	Células con pleomorfismo nuclear y/o gigantes multinucleadas y/o diferenciación rabdoide y/o diferenciación sarcomatoide.

## MÉTODOS DE IMAGEN DIAGNÓSTICA.

Los métodos de imagen juegan un papel relevante en el diagnóstico de RCC, determinando una tendencia hacia el diagnóstico de tumores en etapas tempranas, además de ser esenciales para la estadificación y la planificación terapéutica<sup>3</sup>.

### Tomografía contrastada:

Algunos estudios han demostrado que los métodos de imagen pueden diferenciar los carcinomas de células renales claras de los tipos histológicos papilar y cromóforo que son respectivamente el segundo y tercer tipo de CCR más comunes. En la tomografía computarizada estos tumores generalmente presentan un reforzamiento a la administración del medio de contraste en la fase corticomedular (120-140 UH) y un lavado típico en la fase nefrográfica (90 a 100 UH).<sup>3</sup>

### Resonancia Magnética:

El análisis comparativo de la intensidad de la señal de la lesión en la fase corticomedular en la RM con contraste es una herramienta eficaz en la diferenciación entre CRCC y CCR papilar. El análisis cuantitativo de la captación de contraste por los tumores en los exámenes multifásicos (fases corticomedular, nefrográfica y excretora) demostró que los porcentajes de alteración de la señal en las tres fases después de la inyección de contraste en relación con la fase simple fueron significativamente mayores en CRCC (230%, 250% y 227% para las fases corticomedular, nefrográfica y excretoria, respectivamente) que en CCR del subtipo papilar (49%, 92% y 88% para las fases corticomedular, nefrográfica y excretoria, respectivamente), o en CCR cromóforo (98%, 183% y 159% de las fases corticomedular, nefrográfica y excretoria, respectivamente). Aunque con resultados aún controvertidos, hasta el presente momento, la utilización de imágenes ponderadas por difusión MRI no ha sido útil en la diferenciación de los subtipos histológicos de CCR<sup>3</sup>.

### Imagen molecular:

El PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata) es una glicoproteína transmembrana de tipo II de 100 kDa con dominios de proteínas tanto intra como extracelulares y actividad de neurocarboxipeptidasa<sup>5</sup>. Altamente expresado en células tumorales de cáncer de próstata localizado y metastásico. Ha sido marcado en imágenes diagnósticas e inmunoterapia para el cáncer de próstata. A pesar de su nombre, el PSMA ha sido detectado en varios tipos de tumores, incluyendo cáncer renal, vejiga, colon, neuroendocrinos, pancreático, pulmón, mama y sarcomas<sup>4</sup>.

Lopes et al. reportaron por primera vez la débil expresión de PSMA en las células de los túbulos proximales renales. Varios estudios subsecuentes encontraron expresión de PSMA en cáncer renal primario y en células circulantes de cáncer renal. Estos estudios, sin embargo, generaron resultados contradictorios<sup>4</sup>. A pesar de que la mayoría de los estudios encontraron expresión de PSMA en tumores asociados a neovasculatura, varios estudios también encontraron expresión de PSMA en células tumorales<sup>4</sup>.

En parénquima renal normal la expresión de PSMA fue detectada en el borde en cepillo y el citoplasma apical del segmento del túbulo proximal, pero no en la capsula de Bowman, capilares y glomérulos u otra vasculatura<sup>4</sup>.

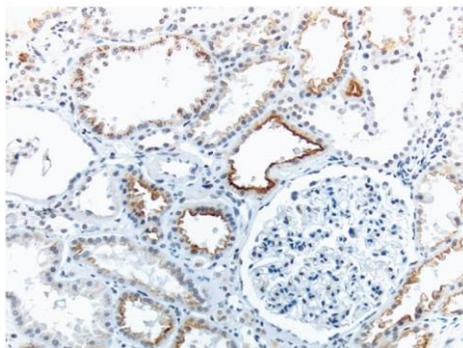


Figura 2: La expresión de PSMA en tejido renal normal. En inmunohistoquímica, el PSMA fue detectado en un subconjunto de los túbulos proximales. Corpúsculo renal, incluyendo la capsula de Bowman y túbulos capilares fue negativo. Los vasos sanguíneos fueron negativos.<sup>4</sup>

En todas las neoplasias renales, el PSMA fue detectado en la vasculatura tumoral y no en células tumorales o vasculatura no asociada a tumor<sup>4</sup>. La expresión de PSMA en tumores asociados a neovasculatura fue significativamente diferente en los tumores renales; el CRCC tuvo la mayor expresión positiva de PSMA que los otros tipos histológicos; sin embargo, la expresión de PSMA en neovasculatura en CRCC no fue significativamente diferente del oncocitoma. Otra ventaja de la utilización del PET CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA también sería útil en la detección de pequeños tumores recurrentes después de la nefrectomía parcial.<sup>4</sup>

<b>Expresión de PSMA en tumores asociados a neovasculatura de neoplasia renal.</b>					
<b>Porcentaje de expresión de PSMA</b>					
<b>Neoplasia</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Tinción positiva para PSMA</b>
<b>CRCC</b>	1 (4.8)	4 (19.0)	14 (66.7)	2 (9.5)	16/21 (76.2%)
<b>PRCC</b>	18 (90)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0/20 (0%)
<b>ChRCC</b>	3 (18.8)	8 (50)	5 (31.2)	0 (0)	5/16 (31.2%)
<b>ONC</b>	9 (47.4)	0 (0)	10 (52.6)	0 (0)	10/19 (52.6%)
<b>TCC</b>	7 (50)	4 (28.6)	3 (21.4)	0 (0)	3/14 (21.4%)
<b>AML</b>	17 (89.5)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	0/19 (0%)

Tabla 1. PSMA= Antígeno prostático específico de membrana; CRCC: Carcinoma renal de células claras; PRCC= Carcinoma renal papilar; ChRCC=Carcinoma renal cromóforo; ONC= Oncocitoma; TCC=Carcinoma de células transicionales; AML= Angiomiolipoma. Datos en paréntesis son porcentajes.<sup>4</sup>

No se encontró correlación entre la expresión del PSMA en CRCC y el estadio clínico del tumor<sup>4</sup>.

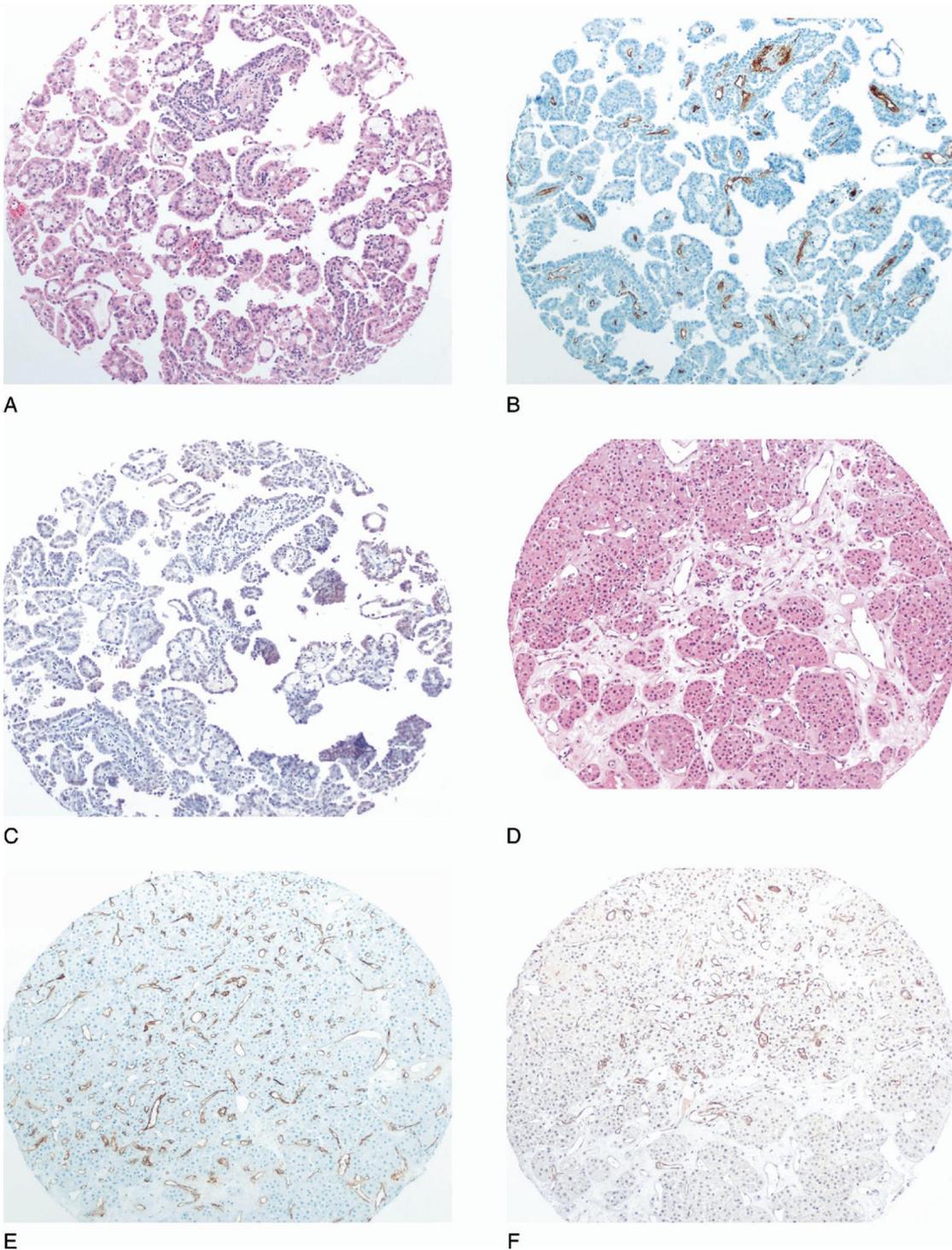


Figura 3: Expresión de PSMA en CRCC y oncocitoma renal. (A-C) Hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica que muestran CD34 y PSMA en CRCC y en las figuras (D-F) oncocitoma renal.<sup>4</sup>

Chang et al demostró que la expresión de PSMA se encuentra en células tumorales de cáncer de próstata, pero no en la vasculatura asociada al cáncer primario de próstata. Además, demostraron que, independientemente del sitio, las células metastásicas de cáncer de próstata expresan PSMA y que la neovasculatura asociada con el cáncer de próstata rara vez expresa PSMA. En contraste, la expresión de PSMA es encontrada solo en tumores asociados a vasculatura y no en células tumorales por si mismas en otros tumores sólidos examinados hasta ahora. Se demostró la expresión de PSMA en la

neovasculatura de una variedad de tumores malignos y benignos, pero no en las células tumorales<sup>4</sup>.

Tumor	N° de tumores positivos/ Total de tumores estudiados.	
	Células tumorales	Neovasculatura
<b>Carcinoma convencional de células renales.</b>	0/11	<b>11/11.</b>
Carcinoma de células transicionales.	0/6	06/06.
Carcinoma embrionario transicional.	0/1	01/01.
Adenocarcinoma de colon.	0/5	05/05.
Carcinoma neuroendocrino.	0/5	05/05.
Glioblastoma multiforme.	0/1	01/01.
Melanoma maligno.	0/5	05/05.
Carcinoma del conducto pancreático.	0/4	04/04.
Carcinoma de pulmón de células no pequeñas.	0/5	05/05.
Sarcoma de tejidos blandos.	0/6	05/06.
Carcinoma de mama.	0/6	05/06.
Hemangioma.	0/3	0/3
Hemangioendotelioma.	0/1	0/1
Angiosarcoma.	0/1	0/1
Angiolipoma.	0/1	0/1
Angiomiolipoma	0/2	0/2
<b>Adenocarcinoma de próstata.</b>	<b>12/12.</b>	02/12.

Tabla 1. Resultado de inmunohistoquímica de PSMA en células tumorales y tumores asociados a neovasculatura.<sup>12</sup>

La ecografía, tomografía computarizada contrastada y la resonancia magnética pueden ayudar al diagnóstico. El realce a la administración de medio de contraste en la tomografía computarizada, es decir, un cambio de  $\geq 15$  HU antes y después de la administración del contraste, se considera el criterio más importante para la diferenciación de los subtipos sólidos malignos, el cáncer renal de células claras realza mucho más comparado con el subtipo cromóforo y el CCR papilar. Sin embargo, la diferenciación confiable entre CRCC, Oncocitoma y Angiomiolipoma sigue siendo un desafío<sup>7</sup>.

La distinción de oncocitoma, el segundo tipo benigno más común del tumor, del CRCC sigue siendo un desafío diagnóstico tanto por imagen como en biopsia renal. Como resultado, el oncocitoma se encuentra en el 3 al 4% de las muestras de patología de nefrectomía. A pesar de que el valor predictivo positivo diagnóstico de malignidad en la biopsia renal es  $> 99\%$ , una de cuatro biopsias renales reportadas como oncocitoma son encontradas como CRCC en el seguimiento de escisión quirúrgica<sup>7</sup>.

Durante la estadificación inicial, se utiliza la clasificación de TNM por la AJCC para definir enfermedad metastásica. Utilizando estos criterios, en las fases tempranas de la enfermedad metastásica, ni la tomografía computarizada ni la gammagrafía ósea son

sensibles en la detección de pequeñas lesiones metastásicas. Hay una necesidad clínica significativa para el desarrollo de una tecnología más sensible y específica de la proyección de imagen para detectar los focos metastáticos que podrían llevar al tratamiento temprano y a la curación potencial en ajustes oligometástasicos verdaderos. La proyección de imagen de resonancia magnética se ha utilizado para ayudar a caracterizar los tumores renales, la extensión del tumor, los ganglios linfáticos locorregionales y la enfermedad metastática, aunque no se utiliza de manera rutinaria<sup>8</sup>.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una tecnología que puede mejorar la detección de metástasis y desafiar a los criterios utilizados para determinar el tamaño de metástasis ganglionar por imágenes convencionales. El PET se puede utilizar para localizar lesiones con parámetros metabólicos particulares o la expresión de marcadores de superficie específicos. Por ejemplo, la fluorodesoxiglucosa (FDG) se ha utilizado para la estadificación, el pronóstico y el seguimiento. Para el CRCC, el reporte de expresión de PSMA se encuentra en rangos entre el 80 al 100%, mientras que en otros tipos de carcinomas renales tales como cromóforo y papilar, la expresión no es tan común (30-60 y 0%, respectivamente)<sup>8</sup>. Bajo este principio Handoo Rhee et al. evaluaron prospectivamente el potencial diagnóstico del PET utilizando <sup>68</sup>Ga-PSMA en la detección de lesiones metastásicas en pacientes con tumores renales con el objetivo secundario de determinar si los hallazgos resultaban en la modificación de las decisiones de tratamiento<sup>8</sup>.

El comportamiento de los radiotrazadores en cáncer renal recurrente depende de la histología tumoral. Mientras que cáncer renal de células claras tiene bajo metabolismo celular y alta captación del <sup>68</sup>Ga PSMA, en el cáncer renal sarcomatoide metastásico tiene un alto metabolismo de glucosa. Por tanto, la opción entre PET CT <sup>68</sup>Ga PSMA y el <sup>18</sup>F-FDG se correlaciona fuertemente con la diferenciación de las lesiones primarias y metastáticas<sup>11</sup>.

En una serie reciente de casos se comparó el valor diagnóstico del PET/CT PSMA con la imagen de CT convencional en 10 pacientes con CRCC, comparando los resultados de las imágenes con la referencia histopatológica de las muestras quirúrgicas o biopsias, el PET CT PSMA parece proporcionar una sensibilidad comparable y un valor predictivo positivo sobre las modalidades de imagen estándar (CT). Resultando con la modificación del tratamiento de 2 de los 10 pacientes estudiados. La mayor ventaja demostrada del PET PSMA sobre la TC fue su capacidad para identificar pequeñas lesiones o lesiones en áreas donde la visualización es difícil, como hígado, especialmente cuando el contraste no puede ser utilizado, o la identificación de lesiones subcentímetro en los pacientes con enfermedad oligometástasica verdadera. Además de poder ser utilizado en pacientes con alergia a la administración del medio de contraste.<sup>8</sup>

En una serie de casos donde se evaluaron mediante PET/CT PSMA a 5 pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras, concluyeron que el PET/CT PSMA puede tener un uso clínico en la evaluación de hallazgos indeterminados en las imágenes convencionales, como son los ganglios linfáticos retroperitoneales y mediastinales menores a 1 cm en su eje corto así como nódulos pulmonares; se puede utilizar la imagen funcional para medir o predecir la respuesta a los agentes contra la neovascularización (inhibidores de tirosina quinasa y bevacizumab), esto podría identificar las lesiones que responderán a las terapias de inhibición de neovascularización<sup>10</sup>.

En un estudio cuyo objetivo fue comparar la utilidad del PET  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs  $^{18}\text{F}$ -FDG, se estudiaron 8 pacientes con cáncer renal; de los cuales 7 se diagnosticaron con el subtipo histológico de cáncer renal de células claras y uno con el subtipo histológico cromóforo. En 5 pacientes con cáncer renal de células claras metastásico el PET PSMA detectó más sitios de enfermedad que la imagen convencional. Una amplia variedad en la intensidad de captación de PSMA fue observada, reflejando la heterogeneidad biológica inherente del CRCC. Se compara directamente la utilidad diagnóstica de los radiotrazadores FDG y PSMA en la evaluación del grado de la enfermedad.<sup>9</sup> De acuerdo con la información de un metaanálisis de Wang HY et al el PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG puede identificar confiablemente los sitios extrarrenales de RCC con una sensibilidad de 91% y una especificidad del 88%; las lesiones indeterminadas siguen siendo comunes, particularmente lesiones de pequeño tamaño y de bajo grado tumoral.<sup>13</sup>

El PET CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG no es de uso común para la evaluación del CRCC por su costo y la necesidad de radiofármacos elaborados en un ciclotrón. En comparación con FDG, los generadores de  $^{68}\text{Ga}$  son baratos, fáciles de fabricar y tienen una alta disponibilidad, con una producción análoga a los generadores de tecnecio casi omnipresentes en la mayoría de los departamentos de medicina nuclear.<sup>9</sup>

En esta serie de casos, los pacientes que tenían ambas modalidades de imágenes PET (n = 7), la mayoría (n = 6) tenían sitios discretos concordantes de metástasis en exploraciones FDG y PSMA. Sin embargo, en un caso, la detección de sitios adicionales de metástasis a través de PSMA tuvo un impacto significativo en el manejo clínico, ya que a este paciente se le ofreció terapia sistémica paliativa en lugar de recibir radioterapia corporal estereotáctica ablativa. Sin embargo, generalmente observamos una mayor captación de PSMA en comparación con la captación de FDG. Por lo tanto, desde una perspectiva de diagnóstico, PET  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA puede ser potencialmente más sensible que el PET  $^{18}\text{F}$ -FDG para la detección de CRCC, a la vez que es más fácil y económico de realizar.<sup>9</sup>

El monitoreo de la respuesta al tratamiento con PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG en el CRCC metastásico puede tener alguna utilidad, su función no se ha establecido claramente. En particular, observamos que en las metástasis ávidas por FDG, la respuesta con PET típicamente ocurrió dentro de los 3-4 meses posteriores al tratamiento. En comparación, la evolución de las respuestas de PET-PSMA se retrasó, y se observaron disminuciones continuas en la intensidad de PSMA 6-12 meses después del tratamiento. Si bien los procesos biológicos que subyacen a estas diferencias funcionales de imagen aún no se han dilucidado, postulamos que los procesos metabólicos parecen ser más sensibles a la interrupción temprana por dosis ablativas de radiación, que aquellos en donde se evalúa la neovascularización tumoral. Esto es consistente con observaciones bien establecidas de metástasis de RCC morfológicamente persistentes después de la radioterapia estereotáctica, incluido el aumento del contraste en la vasculatura en la TC o la RM a pesar del aparente control del tumor a largo plazo.<sup>9</sup>

Sasikumar et al. reportaron en 2016 el rol complementario del PET CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA y  $^{18}\text{F}$ -FDG en la detección de metástasis de cáncer renal. Documentando que algunas metástasis fueron visibles con PET/CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA y otras con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Concluyendo que  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA detecta metástasis óseas, viscerales y de tejidos blandos de una mejor manera, mientras que el PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG revela principalmente metástasis óseas.<sup>11</sup>

Siva et al. demostraron el impacto de PET CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en la detección de oligometástasis en pacientes con cáncer renal de células claras, quienes fueron tratados con terapias locales. Los autores demostraron que el PSMA evaluó de mejor manera la presencia de lesiones metastásicas en pulmón, glándulas adrenales y hueso que el PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>11</sup>.

El PET/CT con PSMA no ha sido asociado a efectos adversos como la nefrotoxicidad. Resultados similares han sido reportados en la literatura o la experiencia clínica en el contexto más común del cáncer de próstata.<sup>9</sup>

La avidéz de la PSMA fue típicamente más intensa que la observada por FDG, lo que es particularmente importante en el contexto de la enfermedad oligometastásica, donde una mejor sensibilidad diagnóstica puede afectar las decisiones de manejo con respecto a las terapias locales. Sin embargo, el PET/CT  $^{18}\text{F}$ -FDG puede seguir siendo complementario en el contexto de la evaluación de la respuesta al tratamiento debido a una reducción más temprana en la actividad posterior al tratamiento. En la actualidad, ninguna de las técnicas de imagen es un estándar en RCC, pero puede ser prometedora<sup>9</sup>.

El uso potencial del PET CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA como técnica de imagen en pacientes con recurrencia de cáncer renal puede detectar los sitios de metástasis y guiar en la elección del tratamiento específico, así como evaluar la respuesta al tratamiento en los inhibidores de la tirosina quinasa<sup>11</sup>.

La alta captación de PSMA observada en algunos pacientes también sugiere una posible utilidad de la terapia con radionúclidos Lu-177-PSMA, un tratamiento emergente para el cáncer de próstata, en pacientes seleccionados con CCR y enfermedad generalizada no susceptible a las terapias locales<sup>9</sup>.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En nuestro hospital durante el seguimiento, sospecha de recurrencia y valoración de la respuesta a la terapia de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras, la valoración de dichos pacientes se realiza con PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG, sin embargo las biodistribución habitual (Cerebro, anillo de Waldeyer, glándula hepática y bazo; así como eliminación renal e intestinal) de este radiofármaco dificultan muchas veces el diagnóstico en estos sitios, además de que dicho tumor presenta poca avidéz por la glucosa radiactiva. El PET CT con  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA tiene una biodistribución (Glándulas lagrimales, glándulas salivales, intestino hígado y bazo; eliminación renal) diferente al  $^{18}\text{F}$ -FDG, además de valorar la angiogénesis tumoral, principal característica del cáncer renal de células claras.

## III. OBJETIVOS.

### OBJETIVO GENERAL:

- Medir y comparar el grado de captación y número de lesiones identificadas por PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG vs PET CT  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA en pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras.

### OBJETIVOS PARTICULARES:

- Describir las lesiones de mayor metabolismo vs captación identificadas por PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG vs PET CT  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA en pacientes con cáncer renal de células claras.
- Identificar el método de imagen molecular con mayor sensibilidad en la evaluación de pacientes con cáncer renal de células claras.
- Establecer las indicaciones clínicas para la realización de PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG vs PET CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA.

## IV. HIPOTESIS.

El  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA detecta mayor número de metástasis que el  $^{18}\text{F}$ -FDG en cáncer renal de células claras, ya que localiza las lesiones con angiogénesis tumoral, principal característica de esta estirpe tumoral.

## V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Qué radiotrazador de medicina nuclear  $^{18}\text{F}$ -FDG vs  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA utilizado en PET CT aporta mayor información en la detección de las metástasis tumorales en pacientes con cáncer renal de células claras?

## **VI. JUSTIFICACIÓN.**

En la práctica clínica de nuestro hospital como está establecido en la guías de práctica clínica urológicas y oncológicas se utiliza la tomografía contrastada para la estadificación inicial de pacientes con reciente diagnóstico de cáncer renal; así mismo se utiliza el PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG para la re-estadificación, respuesta al tratamiento y sospecha de recurrencia tumoral en los pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras, sin embargo en nuestra experiencia se ha observado que este radiotrazador tiene poca avidéz para detectar lesiones en parénquima cerebral, glándula hepática y ganglios linfáticos, por sus principios fisiopatológicos de concentración; estudios recientes a nivel mundial han demostrado la expresión de receptores de PSMA en cáncer renal de células claras por inmunohistoquímica, así como en imagen molecular, motivo principal que nos motivó a realizar la investigación científica con la finalidad de definir el mejor estudio de imagen molecular para la detección de recurrencia tumoral, respuesta al tratamiento y re-estadificación en los pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras. Y con ello ofrecer un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico, lo que favorece la optimización de recursos para el paciente y la institución.

Los resultados que se regeneraron en este primer estudio aportaran información para futuros estudios en pacientes con cáncer renal metastásicos que podrían tener una aplicación traslacional ante la posibilidad de ser tratados este tipo de pacientes con agentes teragnósticos como lo es la terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA.

## **VII. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.**

### **MATERIAL Y METODOLOGÍA:**

En el estudio se analizó de manera retrospectiva el expediente electrónico de 21 pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras, a quienes se les realizó PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, sin haber recibido ningún tipo de tratamiento en el inter de los dos estudios, con el objetivo determinar que radiotrazador aporta mayor información durante el seguimiento, valoración de respuesta al tratamiento o sospecha de recurrencia tumoral.

### **DISEÑO:**

Estudio retrospectivo.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer renal de células claras.
- Que durante su seguimiento oncológico se les haya realizado PET CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG, el cual tenga hallazgos no concluyentes y/o dudosos, motivo por lo cual se les haya enviado PET CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA.
- Que no se les haya realizado ningún tratamiento, medico, quirúrgico o sistemático inter-estudios.

### **Criterios de exclusión**

- Diagnóstico de otra neoplasia.
- Quimioterapia inter-estudios.

- Radioterapia inter-estudios.
- Intervención quirúrgica inter-estudios.

### **CALCULO DE LA MUESTRA:**

Se analizaron todos los pacientes del expediente electrónico del INCan (21) con diagnóstico de cáncer renal de células claras que tuvieran PET CT con ambos radiotrazadores ( $^{18}\text{F}$ -FDG vs  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA) durante el mes de septiembre 2018 y junio 2019.

### **VARIABLES EN ESTUDIO:**

- **Edad:**
  - **Definición conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona.
  - **Definición operacional:** Años.
  - **Tipo de variable:** Cuantitativa.
  - **Escala de medición:** Numérica discreta.
- **Sexo:**
  - **Definición conceptual:** La distinción biológica de sexos, puede ser masculino o femenino.
  - **Definición operacional:** Masculino o femenino.
  - **Tipo de variable:** Dicotómica.
  - **Escala de medición:** Masculino o femenino.
- **Etapa clínica:**
  - **Definición conceptual:** Periodo de la enfermedad que involucra cierto desarrollo.
  - **Definición operacional:** Se clasifica generalmente en etapa clínica I, II, III y IV y dentro de ellas se engloba el desarrollo e involucro de órganos o estructuras adyacentes y/o a distancia por la neoplasia.
  - **Tipo de variable:** Cuantitativa.
  - **Escala de medición:** Numérica discreta.
- **Numero de lesiones detectadas por PET CT  $^{18}\text{F}$ -FDG.**
  - **Definición conceptual:** Cantidad de imágenes identificadas como patológicas con el radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG.
  - **Definición operacional:** Numérica.
  - **Tipo de variable:** Cuantitativa.
  - **Escala de medición:** Numérica discreta.
- **SUVmax FDG:**
  - **Definición conceptual:** Valor estándar de captación del radiofármaco.
  - **Definición operacional:** Numérica.
  - **Tipo de variable:** Cuantitativa.
  - **Escala de medición:** Numérica discreta.

- **Numero de lesiones detectadas POR  $^{68}\text{Ga}$  -PSMA.**
  - **Definición conceptual:** Cantidad de imágenes identificadas como patológicas con el radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA
  - **Definición operacional:** Numérica.
  - **Tipo de variable:** Cuantitativa.
  - **Escala de medición:** Numérica discreta.
- **SUVmax PSMA.**
  - **Definición conceptual:** Valor estándar de captación del radiofármaco.
  - **Definición operacional:** Numérica.
  - **Tipo de variable:** Cuantitativa.
  - **Escala de medición:** Numérica discreta.
- **FUHRMAN.**
  - **Definición conceptual:** Clasificación histológica para valorar las tasas de supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer renal.
  - **Definición operacional:** Clasificación de 1 a 4 grados, valorando el tamaño del núcleo, bordes del núcleo y nucléolo celular.
  - **Tipo de variable:** Cuantitativa.
  - **Escala de medición:** Numérica discreta.

## VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El principal criterio de positividad será la presencia de áreas focales de captación de los radiofármacos en una o más localizaciones, más altas que en el fondo circundante, excluyendo los procesos articulares y las áreas de absorción fisiológica, independientemente de la presencia o ausencia de lesión a las imágenes de TC correspondientes a dosis bajas.

Se calculará un SUVmax semicuantitativo (valor máximo estandarizado de captación) de las lesiones detectadas (lesión nodal, lesión extra nodal, lesiones óseas, entre otras).

El tamaño de los hallazgos se medirá en las imágenes de CT correspondientes o mediante las imágenes de CT.

Los resultados de FDG indeterminados se analizaron con los hallazgos del PET CT con  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA, con el reporte de patología posterior a la escisión quirúrgica y durante el seguimiento clínico.

Los indicadores cuantitativos del examen PET / CT con  $^{18}\text{F}$ FDG y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA a considerar fueron: el número y la ubicación de las lesiones, así como el SUVmax e intensidad de captación de las lesiones.

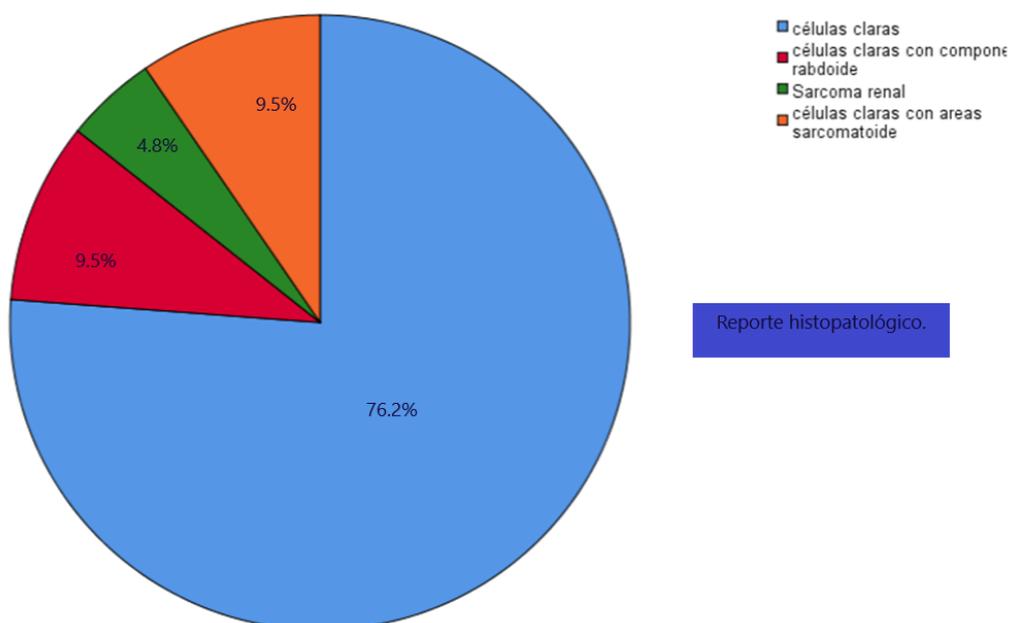
Se realizó una base de datos donde se analizaron los resultados de la siguiente forma, para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas se emplearán frecuencias y porcentajes.

Finalmente se tabularon los datos de seguridad basados en el registro de eventos adversos. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21 para Windows.

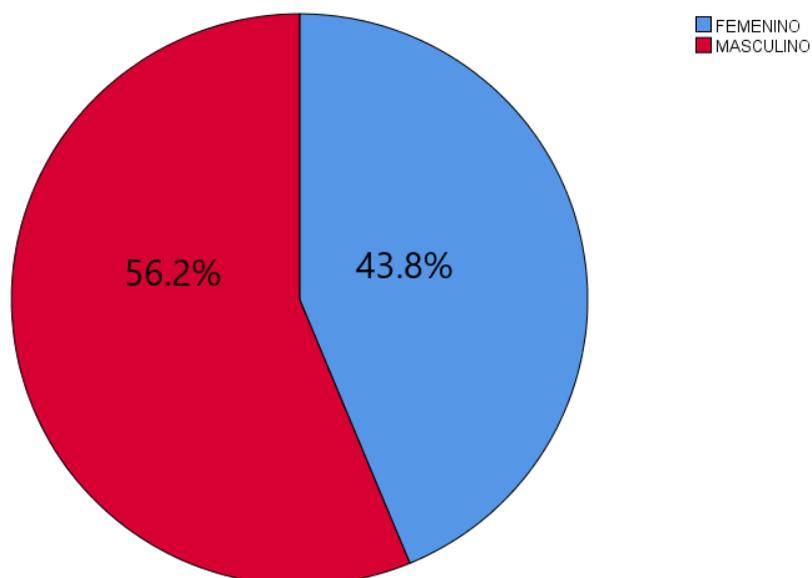
## IX. RESULTADOS.

De los 21 pacientes que se seleccionaron se excluyeron 5 pacientes por presentar alguna otra extirpe histológica adicional a células claras. Solo el 76.2% fue células claras.

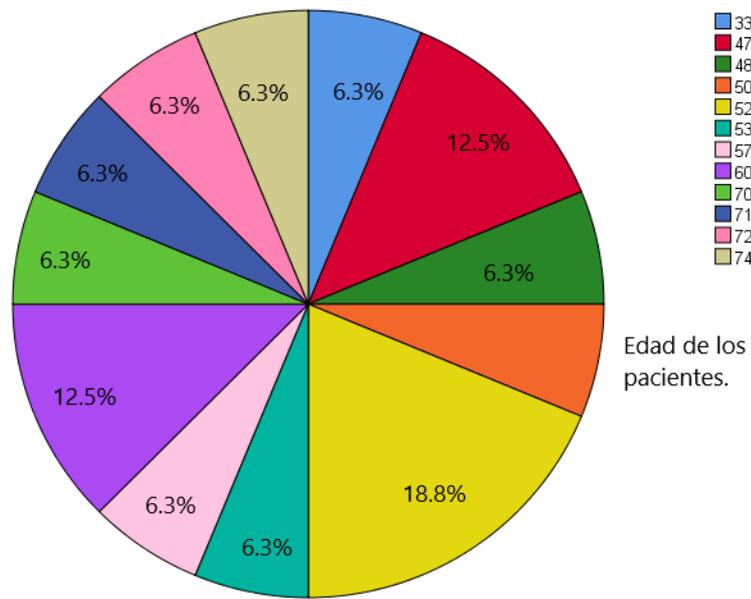
	Frecuencia	Porcentaje
células claras	16	76.2
células claras con componente rabdoide	2	9.5
Sarcoma renal	1	4.8
células claras con areas sarcomatoide	2	9.5
Total	21	100.0



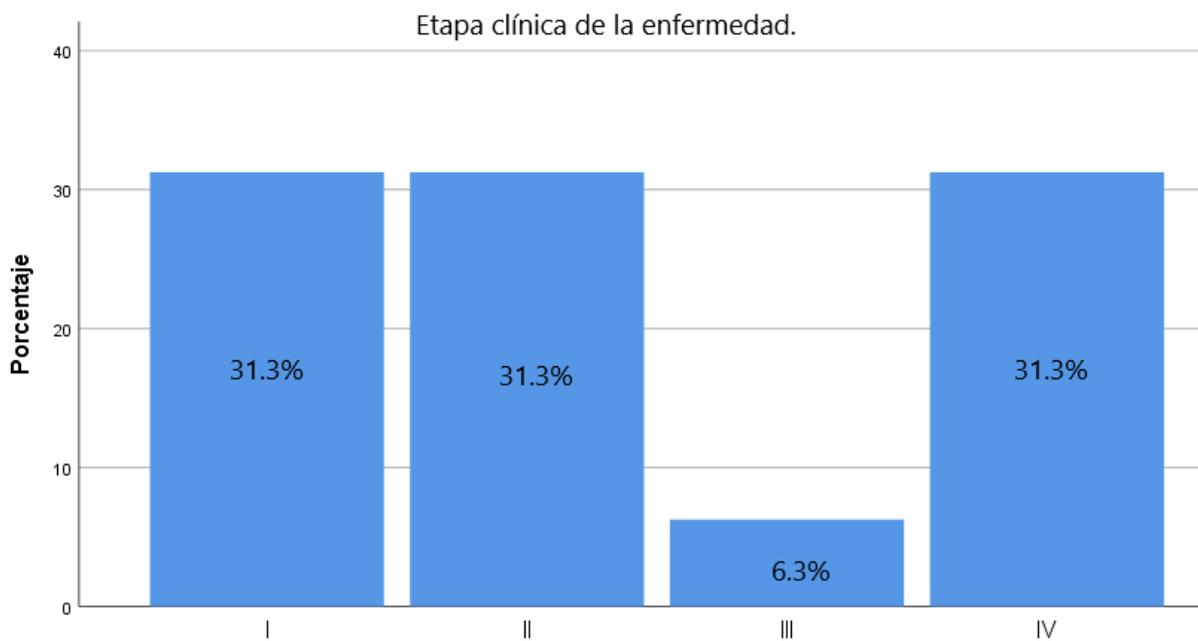
De los 16 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión el 56.2% (9) eran hombres y 43.8% (7) eran mujeres.



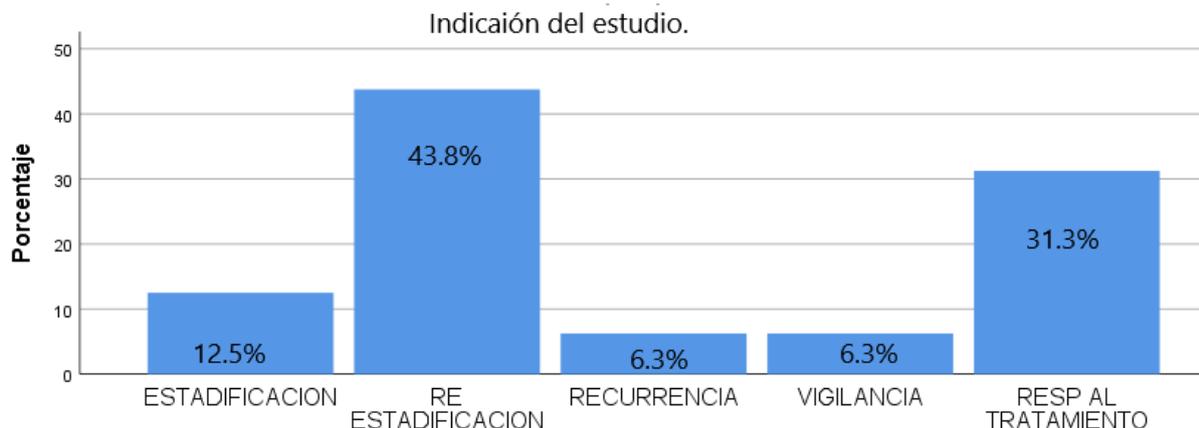
La mediana de edad fue de 52.2 años, las edades de los pacientes fue de 33-74 años.



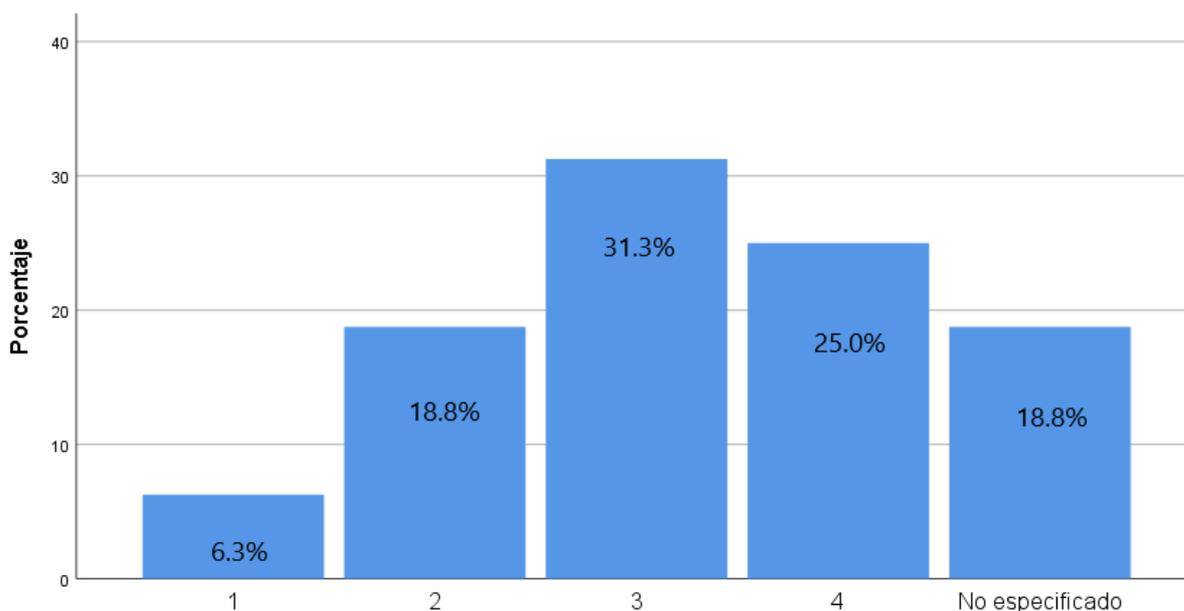
Etapa clínica en la que se encontraban los pacientes cuando se diagnosticó el cáncer renal de células claras.



Las indicaciones por las que se realizaron los estudios fueron hacer la estadificación, re-estadificación, sospecha de recurrencia tumoral, vigilancia y valorar respuesta al tratamiento.



El FUHRMAN generalmente fue asentado en el reporte de patología, sin embargo no se reportó en el 23.8% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente en otros hospitales.



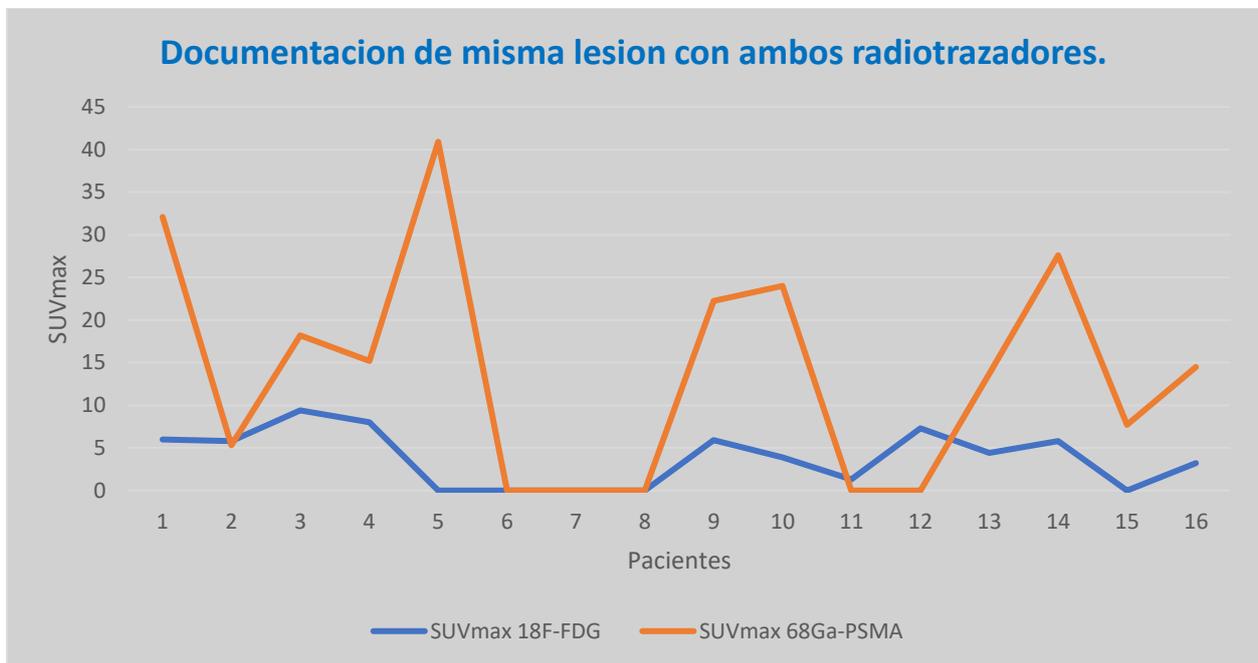
Con el PET CT <sup>68</sup>Ga-PSMA se detectaron 61 lesiones ávidas vs 44 lesiones por <sup>18</sup>F-FDG, 8 lesiones más fueron identificadas por <sup>68</sup>Ga-PSMA con datos compatibles a lesiones metastásicas.

Las lesiones que con mayor frecuencia se documentaron con <sup>68</sup>Ga-PSMA y que no fueron visualizadas con <sup>18</sup>F-FDG fueron ganglios linfáticos subcentímetro, glándula hepática y hueso.

Numero de lesiones detectadas por ambos radiotrazadores.

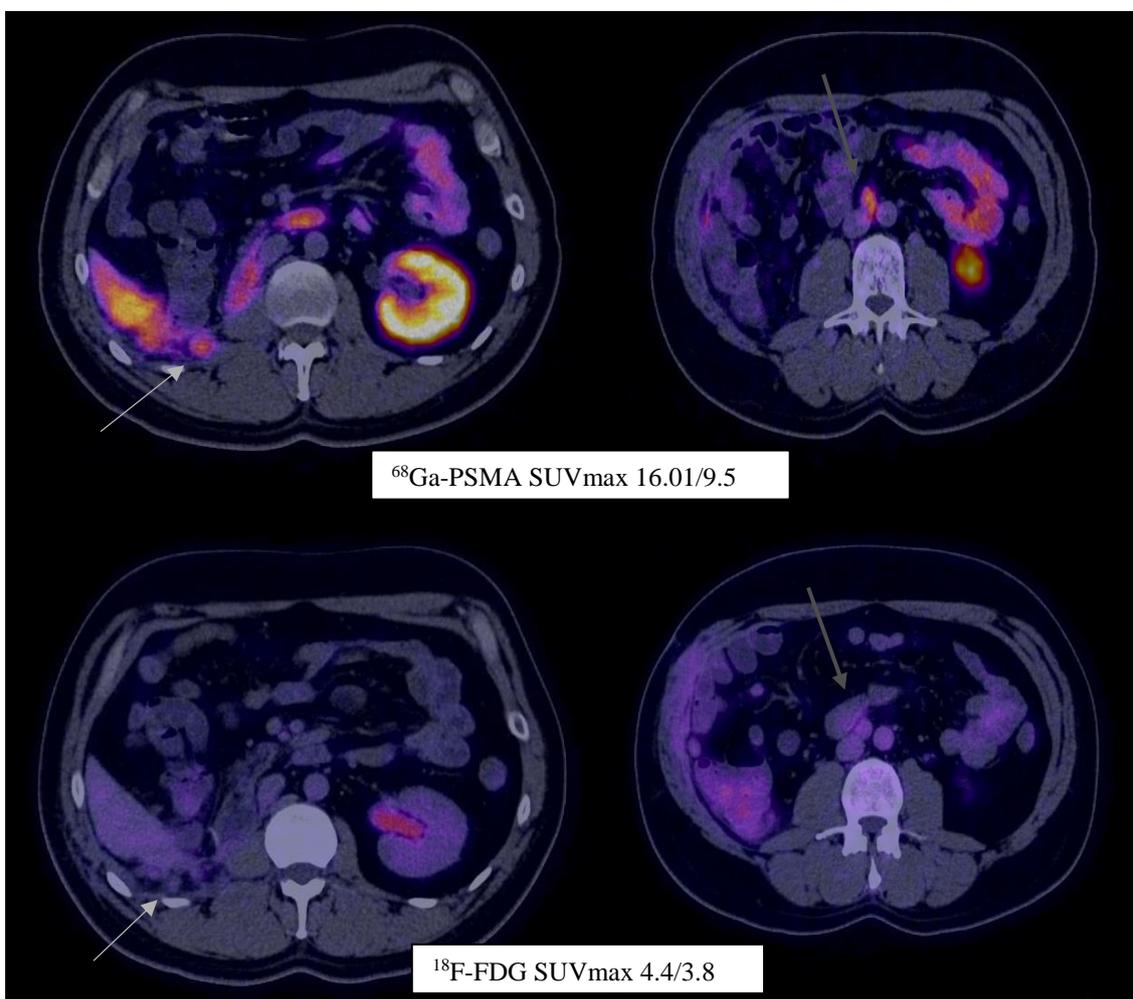
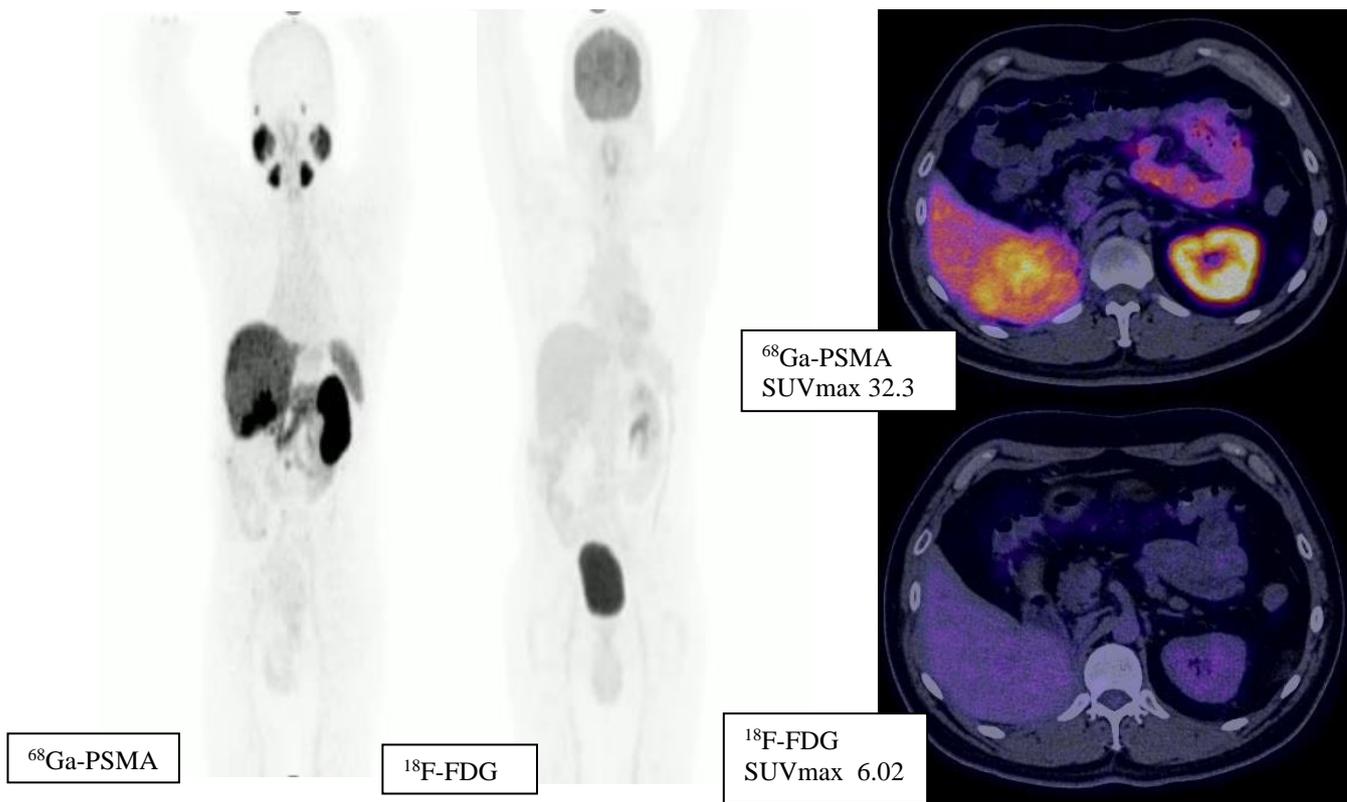
Paciente	<sup>68</sup> Ga-PSMA	<sup>18</sup> F-FDG
1	8	5
2	3	3
3	12	6
4	2	2
5	4	3
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	7	7
10	7	4
11	0	1
12	0	0
13	1	1
14	4	3
15	1	0
16	11	9

Al comparar el grado de captación que presentaron aquellas lesiones identificadas por ambos radiotrazadores, se observó que el SUVmax fue mayor con <sup>68</sup>Ga-PSMA.

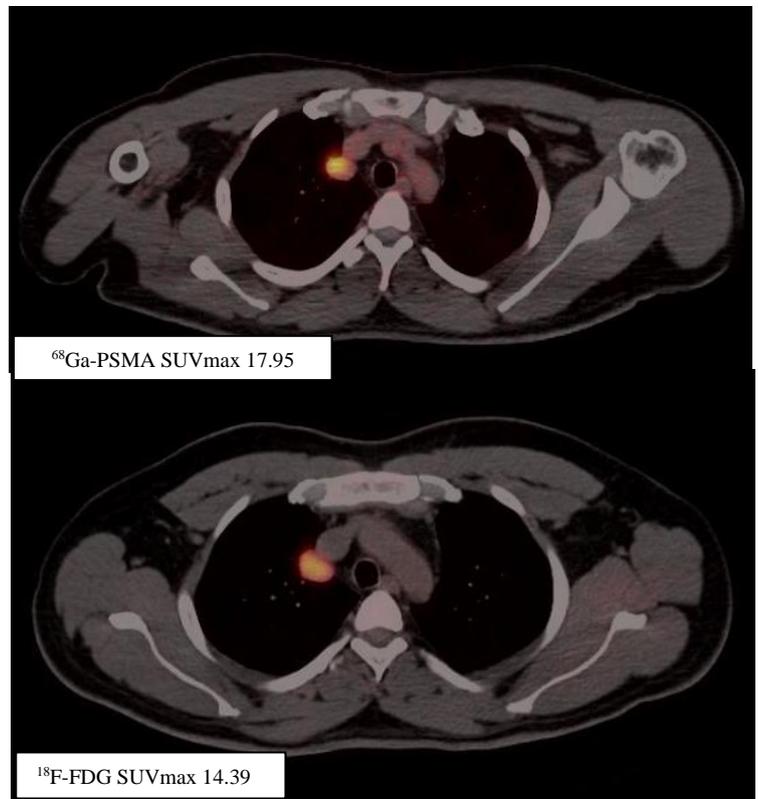
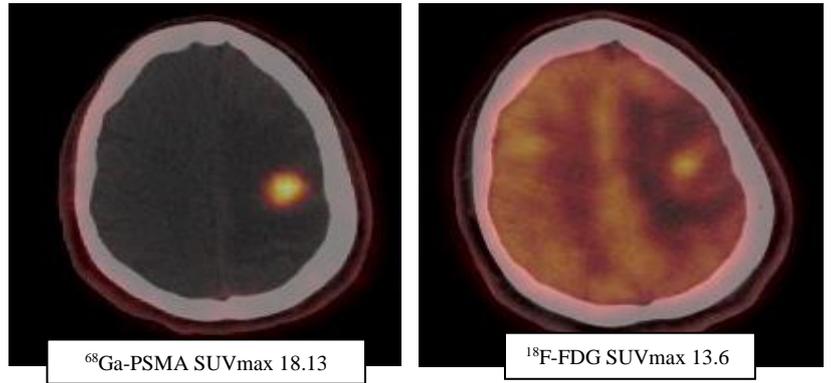
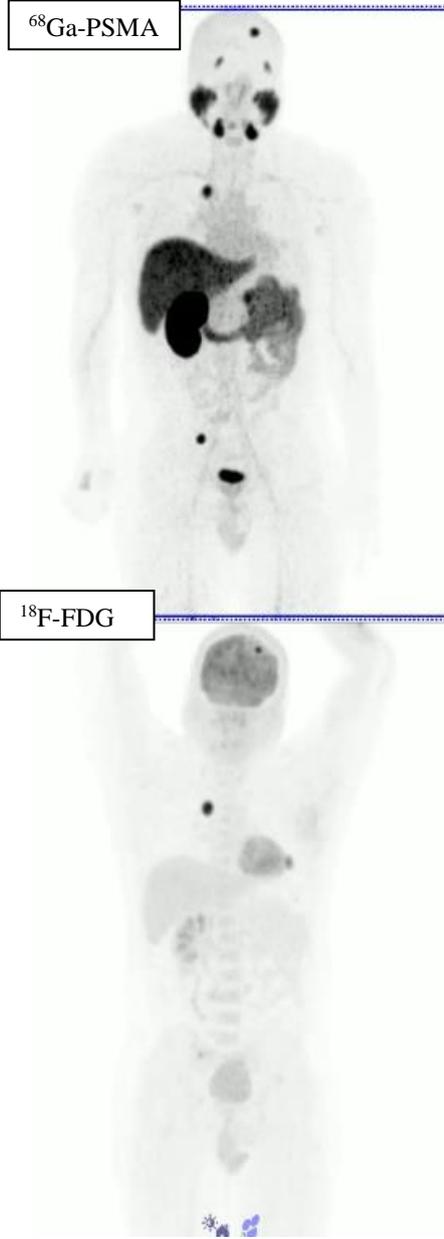


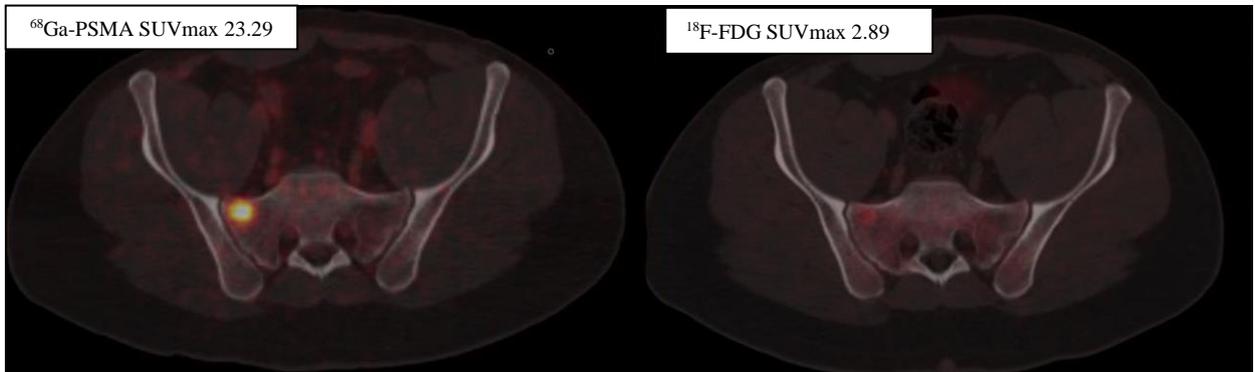
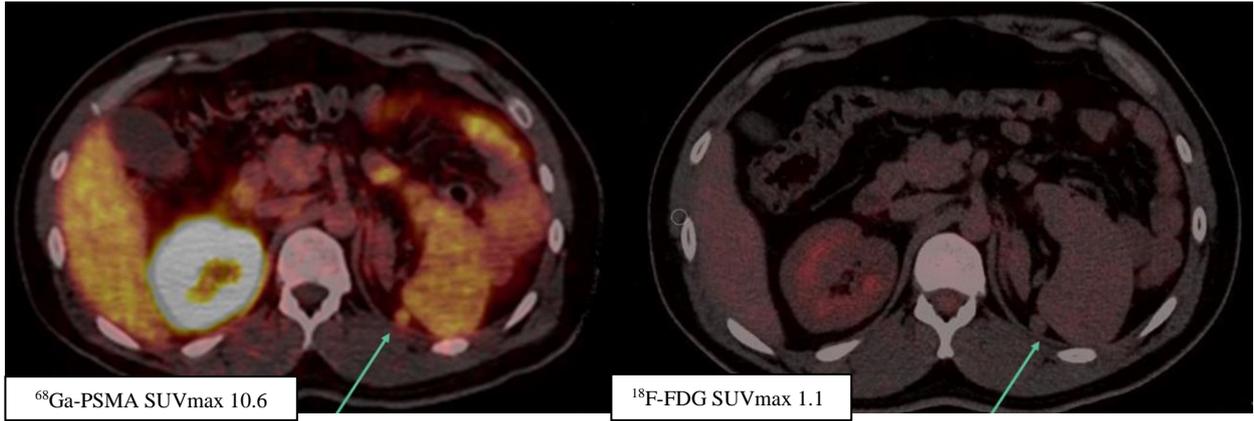
Dos pacientes fueron llevados a intervención quirúrgica para realizar metastasectomía, se extirparon todas las lesiones reportadas por el PET CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA, las cuales fueron reportadas en su totalidad por patología como metastásicas de cáncer renal de células claras, algunas lesiones identificadas por <sup>68</sup>Ga-PSMA no se detectaron con <sup>18</sup>F-FDG.

**Paciente 1.** Masculino de 44 años, con diagnóstico de cáncer renal de células claras. Enviado para re-estadificación, ya que durante la vigilancia se documentó probable metástasis hepáticas en tomografía computarizada de control.

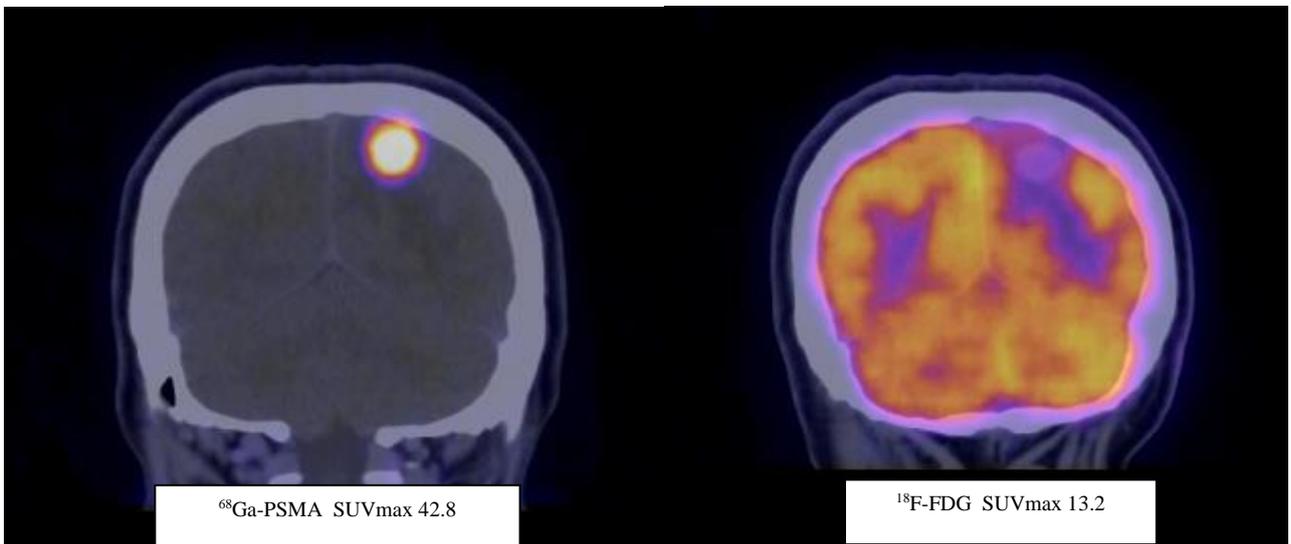
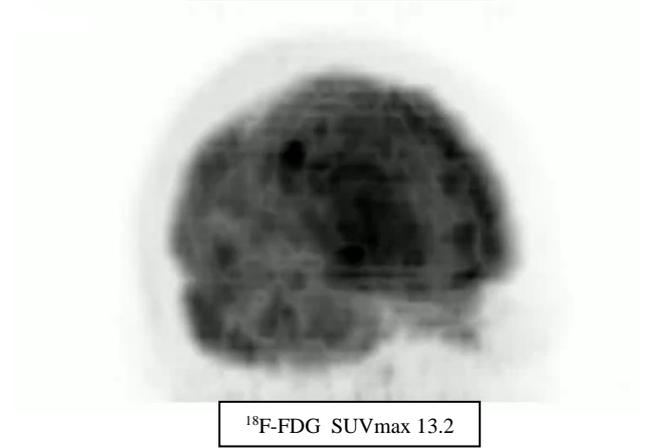
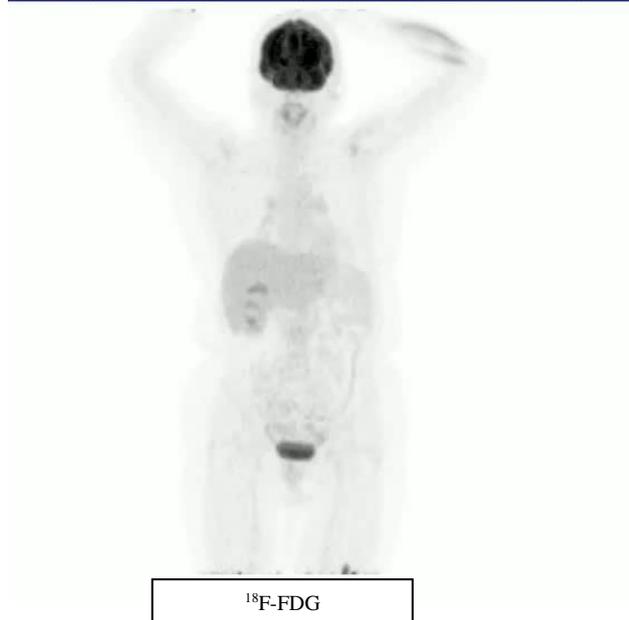
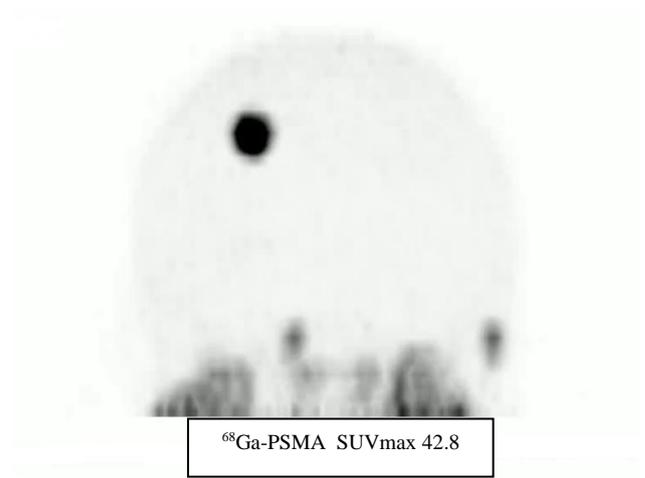


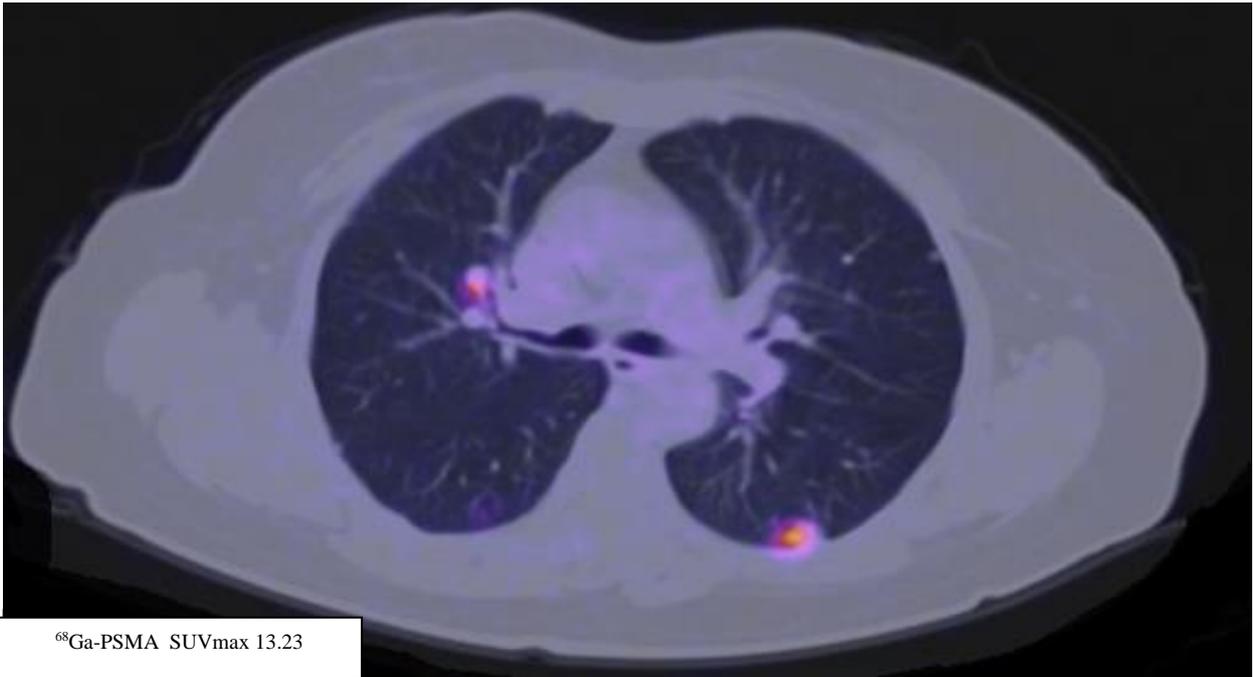
**Paciente 2.** Masculino de 33 años con diagnóstico de cáncer renal izquierdo, quien presento hemiparesia izquierda, se envía PETCT por sospecha de recurrencia tumoral.





**Paciente 3.** Femenino de 71 años. Envían estudio para re-estadificación.







## X. DISCUSIÓN.

Se observó que de los 16 pacientes evaluados con PET CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs  $^{18}\text{F}$ -FDG la avidéz por el primer radiotrazador y la relación blanco fondo fue mucho mayor al compararla con  $^{18}\text{F}$ -FDG y en algunos casos se detectaron lesiones que no fueron identificadas por el segundo radiotrazador.

Angelo Baccala et al reportaron que el cáncer renal de células claras presenta una alteración del gen de Von Hippel-Lindau, lo que favorece la sobreexpresión del factor inducible de hipoxia (HIF1 $\alpha$ ), el factor endotelial vascular y el factor de crecimiento derivado de plaquetas que inducen la angiogénesis tumoral, lo que favorece que este tumor sea altamente vascularizado. Documentando que el CRCC tiene una mayor expresión positiva de PSMA que otros tipos histológicos de cáncer renal.

Lo anterior apoya la hipótesis de que el PET CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA aporta mayor información para evaluar la estadificación, re-estadificación, respuesta al tratamiento y recurrencia de cáncer renal de células claras, ya que dicha estirpe tumoral se caracteriza por ser altamente neovascular lo que favorece la sobreexpresión de receptores de PSMA.

Suganuma et al (16) y Leszek Szablewski (17) demostraron que GLUT-5 se sobreexpresa en cáncer renal de células claras, aunque no de manera significativa y en menor proporción fueron documentados en cáncer renal cromóforo y papilar. GLUT-5 es el transportador de fructosa mejor caracterizado y se expresa en este y otros tipos de células y tejidos (intestino, testículo, músculo esquelético, grasa y cerebro). Se encuentra entre los siete miembros capaces de transportar fructosa, sin capacidad para transportar glucosa o galactosa.

Los tumores de cáncer renal de células claras al presentar receptores de GLUT-5 responden a la pregunta del porque las lesiones metastásicas son isometabólicas o presentan menor avidéz por el trazador  $^{18}\text{F}$ -FDG a diferencia del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en donde la mayor avidéz está dada por sobreexpresión de receptores de PSMA de la neovascularización tumoral.

## **XI. CONCLUSIONES.**

En la investigación se observó que el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA detecto mayor número de lesiones que el  $^{18}\text{F}$ -FDG, además de mayor avidéz por el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA a nivel de ganglios linfáticos, lecho quirúrgico y hueso, así como en lugares de biodistribución habitual del  $^{18}\text{F}$ -FDG como cerebro e hígado; también se documentaron lesiones metastásicas subcentímetro que no fueron identificadas por el  $^{18}\text{F}$ -FDG, lo que podría cambiar el abordaje terapéutico en pacientes con oligometástasis.

Las lesiones documentadas a nivel de sistema nervioso central con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA pueden permiten una mejor planeación para el tratamiento con radioterapia.

El PET CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA no limita su utilización en pacientes diabéticos en mal control glicémico.

La notoria avidéz del  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA por lesiones metastásicas de cáncer renal de células claras puede sustentar el tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -PMSA.

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Mauricio Medina-Rico, MD, MsC(c); Hugo López Ramos, MD, MsC; Manuel Lobo; Jorge Romo; Juan Guillermo Prada. ( December 22, 2017 ). Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. Canadian Urological Association, Volume 12, 3.
2. Holger Moch , Antonio L. Cubilla , Peter A. Humphrey , Victor E. Reuter , Thomas M. Ulbright . (February 4, 2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Association of Urology*, 70, 93–105.
3. Valdair F. Muglia, Adilson Prando. ( April 10, 2014). Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem*, ;48(3), 166–174.
4. Angelo Baccala, Linda Sercia, Jianbo Li, Warren Heston, and Ming Zhou. (March 7, 2007). Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Tumor-Associated Neovasculature of Renal Neoplasms. *Basic Science, UROLOGY* 70 (2) ,7-31.
5. Birthe Heitkötter\*, Konrad Steinestel\*, Marcel Trautmann, Inga Grünwald, Peter Barth, Heidrun Gevensleben, Martin Bögemann, Eva Wardelmann, Wolfgang Hartmann Kambiz Rahbar and Sebastian Huss. (January 04, 2018 ). Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid . *Oncotarget*, Vol. 9 (n°11), 9867-9874.
6. Ghislaine Scelo and Tricia L. Larose. (October 29, 2018). Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer . *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*.
7. Sabrina H. Rossi · Davide Prezzi · Christian Kelly-Morland · Vicky Goh. ( 13 June 2018 ). Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World Journal of Urology*.
8. Handoo Rhee, John Blazak, Chui Ming Tham, Keng Lim Ng, Benjamin Shepherd, Malcolm Lawson, John Preston, Ian Vela, Paul Thomas and Simon Wood. (2016). Pilot study: use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour . *EJNMMI Research* , 6 , 76.
9. Shankar Siva, Jason Callahan, David Pryor, Jarad Martin, Nathan Lawrentschuk and Michael S Hofman. (2017). Utility of 68Ga prostate specific membrane antigen – positron emission tomography in diagnosis and response assessment of recurrent renal cell carcinoma. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* , 61, 372–378.
10. Steven P. Rowe • Michael A. Gorin • Hans J. Hammers • M. Som Javadi • Hazem Hawasli • Zsolt Szabo • Steve Y. Cho • Martin G. Pomper • Mohamad E. Allaf. (19 August 2015 ). Imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA-targeted 18F-DCFPyL PET/CT. *Ann Nucl Med* , 29, 877-882.
11. Laura Evangelista · Lea Cuppari . (27 June 2018). 18F-FDG or 68Ga/18F-PSMA PET/CT in recurrent renal cancer?. *Clinical and Translational Imaging* , 6, 329-330.
12. Sam S. Chang, Victor E. Reuter. (July 1, 1999). Five Different Anti-Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Antibodies Confirm PSMA Expression in Tumor-associated Neovasculature. *CANCER RESEARCH*, 59, 3192-3198.
13. Wang HY, Ding HJ, Chen JH et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imag* 2012; 12: 464–74.
14. Anders Lidgren, Anders Bergh\*, Kjell Grankvist†. Glucose transporter-1 expression in renal cell carcinoma and its correlation with hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ . *JBU INTERNATIONAL* (101,480-484) 2007. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07238.x.

15. LuisM. Antón Aparicio, Vanessa Medina Villaamil, MoisésBlanco Calvo. Glucose transporter expression and the potential role of fructose in renal cell carcinoma: A correlation with pathological parameters. *Molecular Medicine REPORTS* 3: 575-580, 2010.
16. Sukanuma N, Segade F, Matsuzu K, et al. Differential expression of facilitative glucose transporters in normal and tumour kidney tissues. *BJU Int.* 2007;99:1143–1149.
17. Leszek Szablewski. Distribution of glucose transporters in renal diseases. *Journal of Biomedical Science* (2017) 24:64.