



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ
GRUPO C.T. SCANNER

TESIS PROFESIONAL
PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA:
IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

TÍTULO:

**“18F-PSMA PET/CT EN ETAPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA:
CORRELACIÓN DE APE Y ESCALA DE GLEASON CON ACTIVIDAD
METASTÁSICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE ”**

P R E S E N T A:
DRA. BLANCA CAROLINA LUGO NEVAREZ

Dr. Carlos Rafael Sierra Hernández

Director de Enseñanza
Instituto Nacional De Cardiología
Ignacio Chávez

Dr. Sergio Andrés Criaes Vera

Profesor titular del Curso
Imagenología Diagnóstica
Terapéutica
C.T. Scanner - UNAM



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2020
TESIS

**“18F-PSMA PET/CT EN ETAFIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA:
CORRELACIÓN DE APE Y ESCALA DE GLEASON CON ACTIVIDAD
METASTÁSICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE”**

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

DR. SERGIO ANDRÉS CRIALES VERA
PROFESOR TITULAR CURSO DE IMAGENOLOGÍA
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA
C.T. SCANNER - UNAM

DRA. BLANCA CAROLINA LUGO NEVAREZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE IMAGENOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

Contenido

Introducción.....	4
Marco teórico	5
Epidemiología.....	5
Patología	5
Escala de Gleason.....	6
Antígeno específico prostático.....	8
Modalidades de imagen.....	9
Ultrasonido transrectal	10
Resonancia magnética multiparamétrica	11
Biopsia por fusión RMN-US	12
PET/CT 18F-PSMA	13
TNM	15
Tratamiento.....	17
Pronóstico	19
Planteamiento del problema.....	20
Justificación.....	20
Objetivos.....	21
Materiales y métodos	21
Diseño de investigación	21
Población y muestra	21
Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	22
Protocolo de imagen	22
Análisis de imagen.....	22
Resultados	23
Discusión	27
Conclusiones	28
Bibliografía	29

Resumen

OBJETIVO: El cáncer de próstata típicamente presenta un incremento en la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA), lo cual permite visualizar una mayor captación del radiofármaco en el tumor primario y valorar la presencia de metástasis por medio del ¹⁸F-PSMA PET/CT. El objetivo del presente estudio fue correlacionar la presencia de metástasis con el antígeno prostático específico, el puntaje de Gleason y el SUV_{Lmax} en pacientes con diagnóstico reciente que acudieron a estadiaje.

MÉTODOS: 52 pacientes positivos para adenocarcinoma de próstata referidos al centro de CT Scanner San Ángel para estadiaje con resultados histopatológicos y de laboratorio (Gleason y APE) fueron analizados retrospectivamente. Las imágenes de PET/CT fueron analizadas visual y cuantitativamente midiendo el valor de SUV_{Lmax}.

RESULTADOS: La edad promedio de los pacientes fue 71.5 años. El PET/CT demostró la presencia de metástasis en 63.5% estos. La presencia de metástasis aumentó proporcionalmente con el nivel de APE, y con el Gleason. Es notorio el incremento de la presencia de metástasis en pacientes con Gleason 7 con un 77.8%. La mayoría de ellos presentó diseminación a ganglios linfáticos regionales. Se observó un promedio de SUV_{Lmax} más elevado en pacientes con metástasis; sin embargo, se encontraron metástasis en pacientes con valores de SUV_{Lmax} desde 3.0.

CONCLUSIONES: Los valores de APE por encima de 20 ng/ml pueden sugerir presencia de metástasis. Pacientes con biopsia de próstata con Gleason de poco grado de diferenciación tienen mayor riesgo de padecer metástasis. La presencia de metástasis se encontró en un rango de SUV_{Lmax} de 3.0 – 41.1, un rango muy amplio para evaluar el grado de malignidad o potencial metastásico con un valor de corte de SUV_{Lmax}.

Introducción

El cáncer de próstata es una de las neoplasias malignas más comunes en los hombres a nivel mundial la cual conlleva a una morbilidad y mortalidad significativas. En pacientes con diagnóstico reciente, el estadiaje junto con el antígeno prostático específico y la escala de Gleason forman parte de pronóstico y tratamiento (1). Los estudios de imagen son indicados en múltiples escenarios para el manejo del cáncer de próstata dentro de los cuales destacan: el diagnóstico primario, estadiaje, localización de enfermedad recurrente y valoración de la respuesta al tratamiento en la enfermedad metastática (2).

El antígeno prostático específico de membrana (PSMA)–ligando PET/CT provee una alta sensibilidad y especificidad para el estadiaje del cáncer de próstata(3). El PSMA marcado con el Flúor 18 (18F) ha creado un gran interés debido a su mayor vida media (110 vs. 68 min) en comparación con galio 68. Dicho radioisótopo, 18F, es más práctico para su producción y distribución lo que conlleva a un ahorro en costos. Su producción se realiza por medio de un ciclotrón que permite una producción en mayores cantidades en comparación con Ga68. Otra ventaja potencial del 18F es menor energía de protones resultando en una mejora en la resolución espacial(1).

El objetivo es determinar la diseminación metastásica por medio de 18F-PSMA PET/CT en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata que acuden a etapificación. Se pretende describir y establecer la relación entre el puntaje Gleason, niveles de antígeno prostático y SUV_{Lmax} con la diseminación y el porcentaje de pacientes con metástasis al momento del diagnóstico

Marco teórico

Epidemiología

El cáncer de próstata es la neoplasia más común en hombres en México. Los estudios de autopsia han identificado cáncer de próstata en el 5% en pacientes menores de 30 años y en el 60% de los pacientes mayores a 79 años (4). En los últimos 20-30 años la incidencia del cáncer de próstata se ha cuadruplicado, en gran parte debido a la introducción del antígeno prostático específico como cribaje de esta patología(5).

A diferencia de otros países, en México, la mortalidad por cáncer de próstata se ha incrementado en las últimas dos décadas y actualmente constituye la principal causa de muerte por cáncer en el hombre adulto. La supervivencia general calculada a 10 y 15 años es de 92 y 61%, respectivamente(6).

Los factores de riesgo son la edad, un antecedente familiar positivo, el examen rectal digital anormal, la elevación del antígeno prostático y la etnia. Los afroamericanos y hombres del Caribe presentan de dos a tres veces mayor riesgo, en cambio, los asiáticos presentan el menor riesgo(5).

Desde los años 70 ha existido un cambio marcado en la presentación del cáncer de próstata. Antes de que el antígeno prostático específico y el ultrasonido transrectal estuvieran ampliamente disponibles, la mayoría de los pacientes presentaban síntomas específicos del cáncer relacionados con enfermedad avanzada. Actualmente la mayoría de los casos, el 90%, se diagnostican en pacientes asintomáticos con enfermedad temprana(5).

Patología

El cáncer de próstata es una enfermedad heterogénea que varía desde tumores de bajo grado a tumores grandes y agresivos que amenazan la vida(7). La neoplasia es de carácter progresivo

y su agresividad biológica está directamente relacionada con el grado de diferenciación celular (escala de Gleason), el TNM, el valor del antígeno prostático específico (APE), entre otros factores(6). Desde el punto de vista etiológico, se considera que el cáncer de próstata es una enfermedad multifactorial, en la que participan principalmente los factores hormonales, además de los relacionados con la raza, la dieta y una historia familiar de cáncer prostático.

La unidad funcional de la próstata es el acino el cual está compuesto por elementos epiteliales y estromales separados por una membrana basal. En el acino prostático predominan las células glandulares, sitio donde se producen y se secretan el APE y la fosfatasa ácida, éstos últimos excretados con el líquido de la eyaculación. El crecimiento y la maduración del epitelio prostático dependen de los niveles periféricos de testosterona y de la conversión de esta a dihidrotestosterona, por acción de la enzima 5-alfa reductasa, a nivel celular, dentro de la glándula. Dentro de la célula prostática, la dihidrotestosterona se liga al receptor de andrógeno y forma un complejo (dihidrotestosterona-receptor androgénico) que interactúa con secuencias específicas de ADN, alterando la regulación celular. El cáncer prostático se origina por el crecimiento clonal de una célula epitelial alterada en su genoma; no obstante, se han identificado múltiples clones malignos dentro de la misma glándula, como consecuencia de la inestabilidad genética de la próstata (11).

Escala de Gleason

La única manera de confirmar el cáncer de próstata es a través de una biopsia guiada por imagen. Los especímenes obtenidos durante el procedimiento son examinados para la clasificación de histopatológica utilizando la escala de Gleason, el cual expone el grado de diferenciación celular encontrado en el estroma prostático. Esta clasificación está compuesta por dos valores: el grado encontrado más frecuentemente y el siguiente, así se obtiene un valor

final (por ejemplo: 4+5=9), el puntaje va de 2 a 10. En el caso en que los dos valores se encuentren en las mismas proporciones, se coloca el más indiferenciado primero (6).

Los pacientes diagnosticados con un puntaje de 7 o más tienen un riesgo incrementado de extensión extra prostática, de recurrencia posterior a la terapia inicial y mayor mortalidad. En cambio pacientes con puntaje de 6, tienen un riesgo muy bajo de muerte relacionado al cáncer(8). El puntaje de Gleason es el predictor clínico de progresión más importante(9).

En el 2013 un grupo del hospital Johns Hopkins propuso utilizar un nuevo sistema de clasificación que incluyera grados. El nuevo sistema se basa en los grupos de puntaje de Gleason modificados (2005 y 2014) lo que resulta en 5 grupos de grados con distintos pronósticos (Tabla 1)(10).

Sistema Gleason modificado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica		
Grado	Puntuación Gleason	Características
1	≤6	-Solo glándulas individuales, discretas y bien formadas.
2	3+4=7	-Predominantemente glándulas bien formadas con un menor componente de glándulas cribiformes, fusionadas o pobremente formadas.
3	4+3=7	-Predominantemente glándulas cribiformes, fusionadas y mal formadas con un menor componente de glándulas bien formadas.
4	4+4=8 3+5=8 5+3=8	-Sólo glándulas cribiformes, mal formadas, fusionadas. -Predominantemente glándulas bien formadas y un menor componente sin glándulas o con necrosis. -Predominantemente ausencia de diferenciación glandular o necrosis y un menor componente de glándulas bien formadas.
5	9-10	-Ausencia de diferenciación glandular o necrosis con o sin glándulas cribiformes, mal formadas o fusionadas.

Tabla 1. Sistema Gleason modificado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (11).

Este sistema de clasificación refleja con mayor precisión la biología del cáncer de próstata que el sistema Gleason. La supervivencia a 5 años libre de recurrencia bioquímica en los 5 grupos

basados posterior a prostatectomía radical fueron de 96%, 88%, 63%, 48%, and 26%, respectivamente(11). Dicha clasificación modificada fue aceptada por la OMS en el 2016(10).

Se ha cuestionado si el puntaje de 6 según la escala de Gleason debería ser clasificado como cáncer debido a su pronóstico favorable. Independientemente de los argumentos, persisten numerosas razones morfológicas, moleculares y clínicas por las que se continúa designando como cáncer. Este cuestionamiento resulta de la alta frecuencia de sobretratamiento en pacientes con Gleason 6 que en parte se debe a la preocupación del paciente al ser diagnosticado con malignidad(11).

Antígeno específico prostático

El APE, también llamado calicreína III, es una glicoproteína de 34kDA, casi exclusiva de las células epiteliales prostáticas; su función es dividir la semenogelina I y II en polipéptidos de menor tamaño, evitando así formación del coágulo seminal (6).

El antígeno es encontrado en el fluido prostático en concentraciones de 1 000 000 ng/mL; en condiciones normales una cantidad menor a 4 ng/mL es liberada al torrente sanguíneo, pero en un proceso neoplásico estos niveles se elevan. Sin embargo, este valor también se ha encontrado elevado en otras patologías como cáncer de mama, carcinoma de células renales, cáncer de ovario y neoplasia suprarrenal, así como en patologías urológicas como hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatitis, cistitis y cirugía del tracto urinario reciente (12); motivo por el cual el APE tiene una baja especificidad(4).

El cribado de rutina con el APE tiene sus desventajas debido a una tasa significativa de falsos positivos (solo el 30% de los hombres con un nivel elevado de APE tendrá cáncer) y una tasa reconocida de falsos negativos (15% de los hombres con PSA menor a 4 ng/ml tendrá un foco de cáncer).(5)

Tanto el valor del APE al momento del diagnóstico y su velocidad de elevación han sido explorados como factores de riesgo potenciales de un pronóstico desfavorable(13).

Modalidades de imagen

Como se comentó previamente, la única manera definitiva de confirmar el cáncer de próstata es por medio de la biopsia; sin embargo, los estudios de imagen se han vuelto una opción de suma importancia para la detección, localización y estadiaje. Las modalidades de mayor importancia que apoyan al diagnóstico por imagen son el ultrasonido, la resonancia magnética, fusión de ultrasonido con RM y PET/CT. La elección de la modalidad de imagen es dictada por el comportamiento biológico del tumor(14). En la tabla 2, se describe un resumen de las modalidades de imagen.

Modalidad de imagen	Indicación clínica	Ventajas	Desventajas
Ultrasonido	Detección inicial, biopsia	Ampliamente disponible, bajo costo, imagen en tiempo real	Contraste tisular limitado, operador dependiente
Resonancia magnética multiparamétrica	Diagnóstico inicial y recurrencia, vigilancia activa, estadiaje local	Excelente contraste tisular para identificar cáncer clínicamente significativo	Costo elevado, requiere un entrenamiento y experiencia
US-RMN	Detección inicial y diagnóstico, vigilancia activa	Combina información de ambas modalidades	Costo elevado, requiere entrenamiento especializado y experiencia
PET-CT	Estadiaje, recurrencia	Ofrece información en cuanto a estadiaje, caracterización e involucro metastásico	Costo elevado, dificultades técnicas (corrección de atenuación) y clínicas(radiación)

Tabla 2. Resumen de indicaciones, ventajas y desventajas de los distintos métodos de imagen de próstata (14).

Ultrasonido transrectal

El ultrasonido transrectal comenzó a realizarse a principios de los años 80. Actualmente se utilizan transductores de alta frecuencia, 8–10 MHz. Por medio del ultrasonido se pueden identificar las distintas zonas anatómicas(5), sin embargo, el modo B convencional tiene varias limitaciones. Así como el tejido neoplásico, existen otras condiciones en la próstata como la prostatitis, inflamación e hiperplasia prostática benigna que aparecen como zonas hipoecoicas (Figura 1). En etapas tempranas el carcinoma puede aparecer isoecoico debido a la alta proporción de tejido glandular normal. Hasta el 60% de las lesiones morfológicamente sospechosas por ultrasonido resultan benignas y el 21%–47% de los tumores pueden no ser diagnosticados en una biopsia inicial(14).

La inspección de la glándula se debe de enfocar en zonas de asimetría, de incremento en la vascularidad, áreas hipoecoicas, presencia de abultamiento focal, irregularidad o disrupción de la cápsula. Estas características se asocian con la presencia de cáncer y deben ser documentadas, sin embargo no son lo suficientemente confiables para realizar el diagnóstico sin biopsia(5).

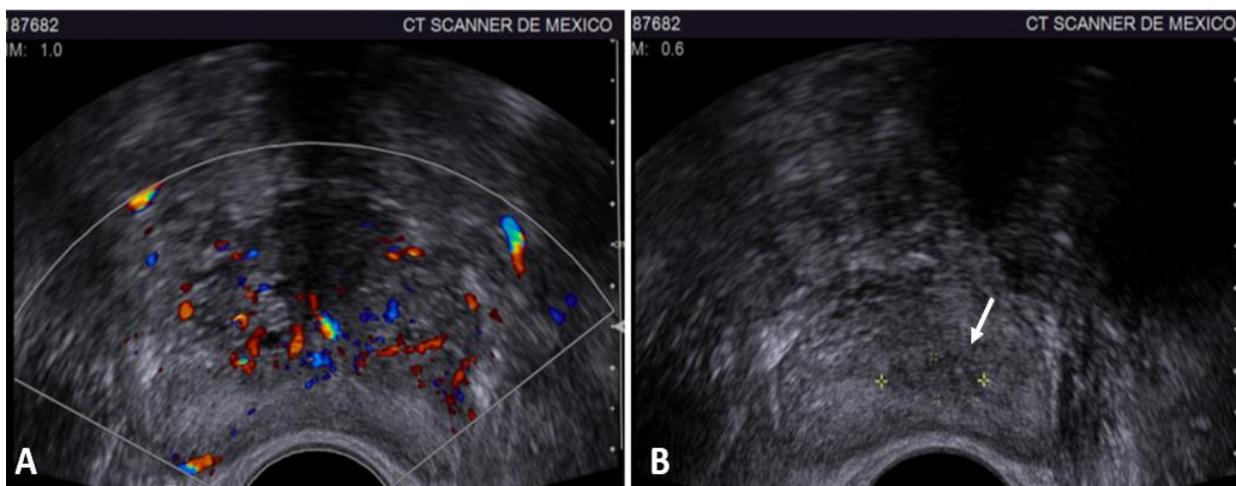


Figura 1. Ultrasonido transrectal en paciente masculino de 51 años con prostatitis conocida. En la imagen A se observa un incremento difuso de la vascularidad en la zona transicional. En la imagen B existe una zona hipoecoica focal en tercio apical de zona periférica en el lóbulo izquierdo (flecha), hallazgos relacionados con prostatitis.

Resonancia magnética multiparamétrica

La resonancia magnética (RM) ha sido utilizada como una evaluación no invasiva de la glándula prostática y de sus estructuras circundantes desde 1980. Inicialmente se basaba solamente en sus características morfológicas en secuencias T1 y T2. Su objetivo principal era la etapificación locoregional en pacientes con biopsia positiva. Sin embargo, tenía una capacidad limitada para distinguir, tejido patológico benigno y adenocarcinoma clínicamente significativo del no significativo.

Los avances en la tecnología (software y hardware) han conllevado al desarrollo de la RM multiparamétrica la cual combina la imagen en T2 anatómica con la información funcional y fisiológica, incluyendo la difusión (DWI) y los mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC), así como el estudio dinámico (DCE).

Actualmente se utiliza el PI-RADS (Prostate Imaging–Reporting and Data System) como una guía estructurada para la evaluación de esta patología. La versión más actualizada (v2.1) fue publicada en 2019.

Algunas de las indicaciones para la resonancia magnética de próstata incluyen a pacientes con sospecha de adenocarcinoma antes de realizar la biopsia, si el estudio es negativo puede no realizarse la biopsia. En pacientes con biopsia previa negativa, un estudio de resonancia positiva podría ayudar a localizar la lesión y realizar la biopsia con mayor precisión. Los pacientes con diagnóstico de cáncer de bajo riesgo se pueden beneficiar de los resultados de la resonancia para tomar una decisión en mantener al paciente en vigilancia activa o tratamiento definitivo.

Otro de los beneficios de la RMN es la utilidad para el estadiaje local, para determinar la etapa T, ya sea confinada a la glándula o extendiéndose más allá de la glándula. Proporciona

información útil acerca de la infiltración a estructuras adyacentes, así como la identificación de ganglios linfáticos sospechosos (13).

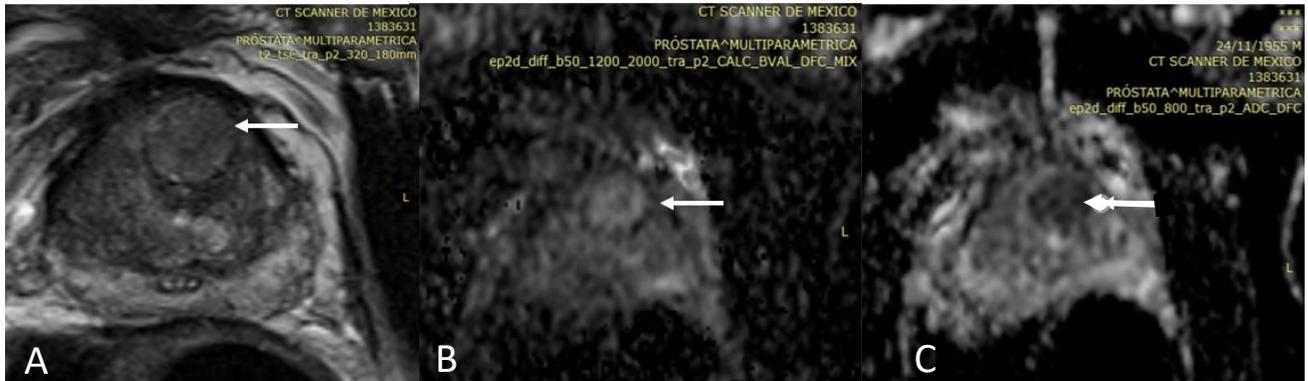


Figura 2. Paciente de 64 años con APE de 6.12 ng/ml. En la imagen (A) secuencia T2, se observa una lesión hipointensa en la zona central izquierda que en difusión presenta restricción (B) e hipointensa en ADC (C). Lesión calificada como PI-RADS4 (alta probabilidad de cáncer clínicamente significativo).

Biopsia por fusión RMN-US

El objetivo de la fusión de ecografía con la RM es el poder utilizar las ventajas de ambas técnicas sin sacrificar su utilidad diagnóstica individual(15). La alta sensibilidad y especificidad de la próstata multiparamétrica para el adenocarcinoma clínicamente significativo ha revolucionado el campo y rutas de diagnóstico.

En los procedimientos guiados por fusión de RMN-US, la biopsia se realiza de manera habitual por ultrasonido transrectal a escala en modo B. Sin embargo, previo al procedimiento se realiza una RMN para determinar áreas anormales. Estas áreas luego se mapean en las imágenes de US mediante técnicas de fusión de imagen; la fusión de estas entre imágenes de resonancia magnética y de US puede ser realizada cognitiva o visualmente por un radiólogo con experiencia(14).

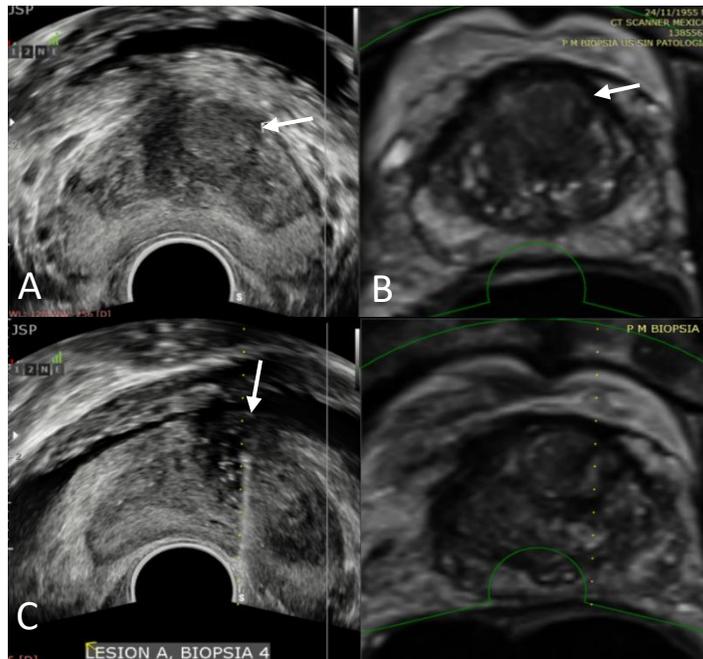


Figura 3. Biopsia por fusión en paciente masculino de 70 años con APE de 6.13 ng/mg. Se muestra en la imagen (A) una la lesión nodular hipoecoica en zona central correlacionándose en RM (B) como una zona hipointensa mal definida por RMN categorizada como PIRADS 4. En las siguiente imagen(C) se muestra el trayecto de la toma de biopsia (flecha en imagen C).

PET/CT 18F-PSMA

El PET/CT con 18F-PSMA (antígeno prostático específico de membrana) es una técnica relativamente nueva para la imagen de cáncer de próstata(16). El equipo de PET/CT permite obtener imágenes fusionadas de ambas modalidades. Es decir, información anatómica que corresponde al estudio de tomografía e imágenes funcionales o moleculares que resultan del PET. La fusión de ambas imágenes anatómicas y funcionales permite obtener más información y precisión diagnóstica. Por tanto, los estudios PET/CT se han convertido en una excelente herramienta diagnóstica no invasiva(17). Sus ejemplos se muestran en las figuras 4 y 5.

El PSMA es una proteína de membrana celular cuya expresión se encuentra de forma significativa en las células prostáticas en comparación con su expresión en otros tejidos (riñones, intestino delgado y glándulas salivares). El incremento de la expresión de PSMA está

presente en varios tumores, aunque su concentración es más elevada en el cáncer de próstata. La captación del radiofármaco es altamente específica de expresión de PSMA en las células tumorales. Casi todos los adenocarcinomas de próstata muestran expresión de PSMA en la mayoría de las lesiones, tanto primarias como metastásicas(18).

Varios ligandos de PSMA que difieren ligeramente en su estructura química, se encuentran comercialmente disponibles y son radiotrazados con distintos isótopos emisores de positrones como Galio-68 (^{68}Ga), Fluor-18 (^{18}F) o Cobre-64 (^{64}Cu) para obtener radiofármacos emisores de positrones que podrían usarse en la práctica.

Los trazadores de PSMA marcados con ^{68}Ga son actualmente los agentes más utilizados para imágenes PET. Más recientemente, los ligandos de PSMA se han marcado con otros isótopos con características físicas más favorables, como el ^{18}F . El etiquetado de los agentes de PSMA con ^{18}F puede ofrecer numerosas ventajas, incluida una vida media más larga y una mejor resolución de imagen. Debido a la menor energía del positrón, la resolución teóricamente alcanzable de ^{18}F es ligeramente mejor en comparación con ^{68}Ga (19).

Aunque el PET/CT no figura en el algoritmo habitual de estudio de etapificación, ha ganado terreno rápidamente gracias a ciertos radiotrazadores específicos desarrollados en los últimos años, principalmente aquellos basados en el trazador PSMA. Varias publicaciones destacan la alta correlación del PET/CT ^{68}Ga -PSMA con la RM de próstata al evaluar el tumor primario, y su superioridad diagnóstica en etapificación N, al detectar pequeñas adenopatías regionales que pasan inadvertidas en TC o RM.(20)

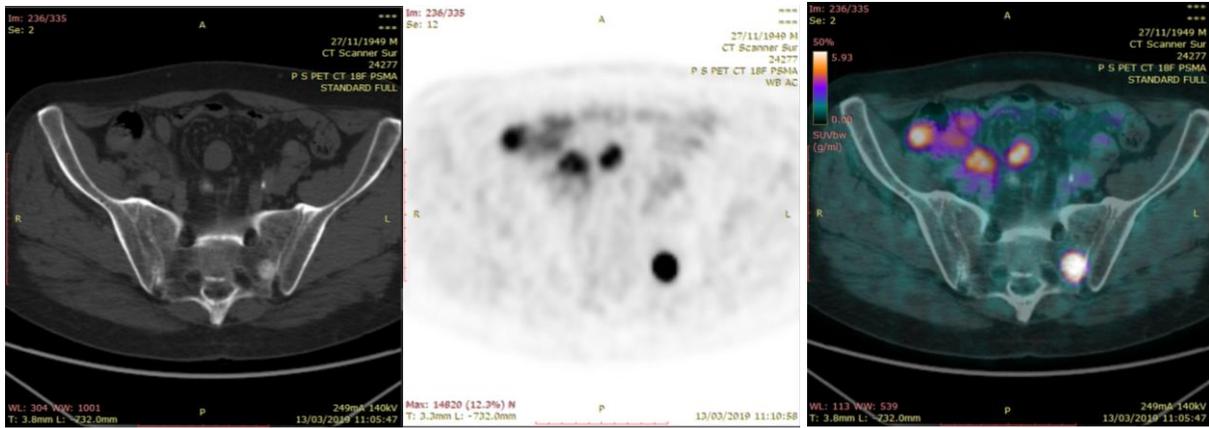


Figura 4. Paciente masculino de 72 años con diagnóstico reciente de cáncer de próstata con Gleason 7 que acude a estadiaje. Se observa en la tomografía una lesión hiperdensa en sacro izquierdo asociada a incremento focal de la captación del radiofármaco.

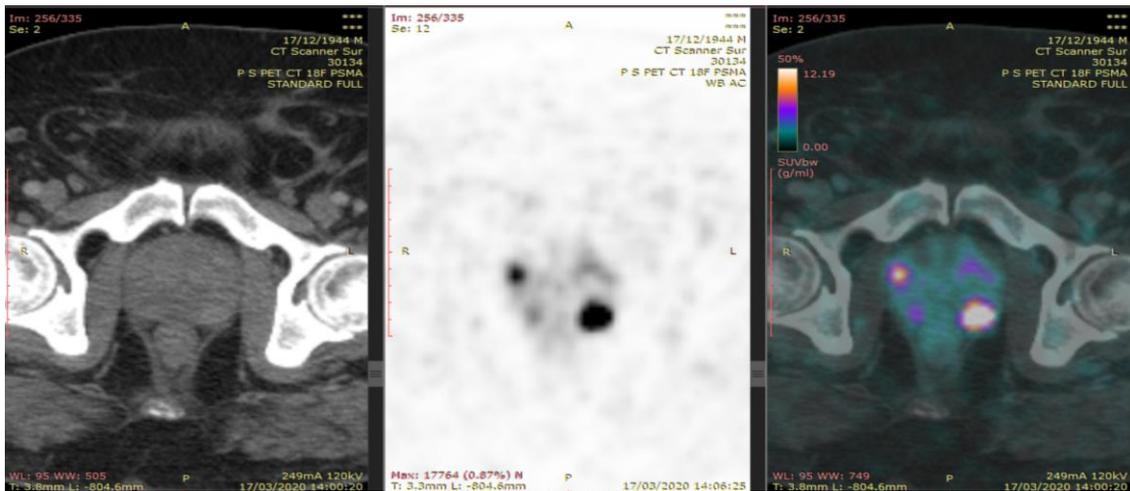


Figura 5. Paciente de 63 años que acude a estadiaje con puntaje de Gleason de 8. En la primera imagen se puede observar una próstata incrementada de tamaño con realce heterogéneo. Las imágenes de PET y fusión muestran dos zonas focales de captación.

TNM

El sistema de estadificación TNM es un sistema de etapificación del cáncer, supervisado y publicado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). TNM describe sistemáticamente el alcance de los tumores malignos, principalmente en su anatomía, y clasifica cada tumor

maligno por el estado del tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y la enfermedad metastásica (M). A continuación, se muestra una tabla del estadiaje para el cáncer de próstata.

TUMOR	
TX	El tumor primario no puede evaluarse
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal o diagnóstico por imagen
T1a	Tumor en hallazgo histológico incidental en 5% o menos de tejido reseado (RTUP)
T1b	Tumor en hallazgo histológico incidental en más del 5% de tejido reseado (RTUP)
T1c	Tumor identificado en biopsia por aguja (por elevación de APE)
T2	Tumor confinado a la próstata
T2a	Tumor involucra la mitad de un lóbulo o menos
T2b	Tumor confinado más de la mitad, pero no dos lóbulos
T2c	Tumor involucra ambos lóbulos
T3	Tumor extraprostático que no invade estructuras adyacentes
T3a	Tumor con extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	Tumor con invasión a vesículas seminales
T4	Tumor con invasión a estructuras adyacentes que no son vesículas seminales (ej. Vejiga, pared pélvica, músculos elevadores, etc.)
N - Ganglios linfáticos regionales	
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin compromiso de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Metástasis ósea
M1c	Otros sitios con o sin diseminación ósea

Tabla 3. 8va edición de TNM en cáncer de próstata(3).

Tratamiento

Para los pacientes con cáncer de próstata de reciente diagnóstico, los factores más importantes para seleccionar el tratamiento inicial incluyen los siguientes:

- Extensión anatómica de la enfermedad (TNM)
- Grado histológico (puntaje de Gleason / grupo de grados) y características moleculares del tumor
- Nivel de APE
- Posibles resultados y complicaciones con cada enfoque de tratamiento
- La condición médica general del paciente, la edad y la comorbilidad, así como las preferencias individuales

Las opciones actuales para el tratamiento incluyen un manejo pasivo (vigilancia activa) o un manejo activo (cirugía, radiación, terapia hormonal y terapias focales).

ENFERMEDAD LOCALIZADA

Vigilancia activa

Existe amplia evidencia de que los casos con cáncer de próstata de bajo riesgo y algunos con riesgo intermedio con bajo volumen tumoral puede ser monitoreado. El objetivo es detectar los tumores que son más agresivos y requieren otros tratamientos, como la prostatectomía radical y la radiación. En algunos casos muy especiales se requiere un ultrasonido de alta intensidad (HIFU) o crioterapia.

La mortalidad por cáncer es de 3% a los 10 y 15 años en pacientes con un Gleason 3 + 3. La monitorización activa se realiza con APE y biopsias anuales para determinar la progresión de la enfermedad. Si se produce la progresión, las decisiones se toman junto con el paciente sobre el uso de otras modalidades de tratamiento.

La monitorización pasiva es una opción para pacientes con bajo riesgo y otras comorbilidades que no les permiten mayor de 10 años de supervivencia.

Prostatectomía radical

La prostatectomía radical (PR) ha existido por más de 100 años. Las complicaciones más comunes son la incontinencia urinaria (5-20%) y lesiones del paquete neurovascular que regulan la erección, lo que resulta en disfunción eréctil (40 - 80%). Los impactos significativos de estas dos complicaciones explican por qué otros tratamientos conservadores están teniendo mayor aceptación.

Los últimos 10 años se ha visto un incremento en el uso de nuevas tecnologías para el tratamiento quirúrgico como técnicas laparoscópicas y robóticas. Aunque estas técnicas no han mostrado mejoras en el control del cáncer, incontinencia urinaria o disfunción eréctil en comparación con la cirugía abierta; muestran mejores resultados con respecto al sangrado, hospitalizaciones y apariencias estéticas.

Radioterapia

La radioterapia (RT) ha demostrado ser comparable resultados de la prostatectomía radical en el control oncológico sin las morbilidades quirúrgicas inmediatas. Sin embargo, está asociado con otras morbilidades previamente reconocidas a medio y largo plazo, como la disfunción eréctil e incontinencia urinaria.

Otras modalidades

Crioterapia, braquiterapia y el ultrasonido de alta intensidad (HIFU) también se han propuesto como opciones de tratamiento para la enfermedad localizada. El objetivo de estos métodos es lograr la necrosis tisular ya sea por semillas de material radiactivo (braquiterapia), congelación (crioterapia) u ondas ultrasónicas (HIFU). Sin embargo, el impacto en la continencia urinaria y la función eréctil la preservación aún está en duda.

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Si hay recurrencia bioquímica después de una cirugía radical (PSA > 0.2 ng / mL), las terapias como la radiación, el monitoreo o la privación de andrógenos pueden ser opción. El bloqueo hormonal se usa como tratamiento paliativo en la enfermedad recurrente después de la radioterapia (19).

En la última década, numerosos estudios han demostrado que bloqueo hormonal, junto con cualquiera de estas terapias, puede aumentar significativamente la tasa de supervivencia general y disminuir la progresión de la enfermedad; sin embargo, no está exento de complicaciones. El bloqueo hormonal es la terapia preferida para la enfermedad metastásica, aunque no es un tratamiento curativo (20).

Pronóstico

La historia natural del cáncer de próstata varía ampliamente de acuerdo con la etapa y el grado histológico. Hombres con enfermedad metastásica tienen una supervivencia media de 30 meses. Por lo contrario, hombres con adenocarcinoma de bajo grado y enfermedad localizada pueden sobrevivir décadas sin tratamiento(4).

Los factores pronósticos relacionados con el tumor establecidos incluyen un nivel elevado de APE en el momento del diagnóstico, un estadio tumoral clínico y patológico avanzado, una puntuación de Gleason alta y márgenes tumorales positivos. El puntaje de Gleason es el predictor clínico más fuerte de la progresión del cáncer de próstata. El nivel de APE en el momento del diagnóstico es un componente de los factores de estratificación de riesgo (8).

Planteamiento del problema

Como ya se mencionó previamente la escala de Gleason es el predictor clínico de progresión del cáncer de próstata más importante y el APE en niveles altos ha demostrado ser marcador de cáncer de próstata metastásico. El PET/CT representa una herramienta útil, ya que logra detectar pequeños ganglios o metástasis a distancia que pueden resultar negativos o dudosos por tomografía. Este estudio busca correlacionar el puntaje de Gleason, APE y valores de SUV_{Lmax} en el tumor primario con la presencia de metástasis por medio de PET/CT.

Justificación

En México el cáncer de próstata es la neoplasia más común y la primera causa de muerte relacionado al cáncer en hombres mayores a 50 años. Posterior al diagnóstico algunos pacientes acuden a etapificación mediante múltiples métodos de estudios. La etapificación es de suma importancia para definir el manejo más apropiado. Conocer los valores de APE y el puntaje de Gleason correlacionados con enfermedad metastásica pudiera proveer una base para el manejo individualizado de acuerdo con estos parámetros.

Objetivos

- Determinar el porcentaje de pacientes con metástasis al momento del diagnóstico.
- Correlacionar los pacientes metastásicos y el patrón de diseminación con el puntaje Gleason y el antígeno prostático específico.
- SUV_Lmax promedio en tumor primario en pacientes con actividad metastásica.

Materiales y métodos

Diseño de investigación

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, en 52 pacientes con diagnóstico reciente de adenocarcinoma de próstata que fueron referidos a PET/CT con 18F-PSMA para estadaje en las fechas de febrero de 2019 a abril de 2020 en CT Scanner San Ángel, Cd. de México.

Población y muestra

La población se integró por pacientes masculinos de 53 a 89 años. Todos los pacientes acudieron con diagnóstico histopatológico con puntaje de Gleason y un resultado de APE reciente. La muestra se obtuvo de CT Scanner San Ángel, Cd. de México de febrero de 2019 a abril de 2020 y los datos a partir de las historias clínicas realizadas por residentes.

Criterios de inclusión

Pacientes masculinos con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata que acudieron a estadificación con resultado de puntaje de Gleason (6-10) y APE sin manejo previo para el cáncer de próstata.

Criterios de exclusión

Pacientes masculinos que acudieron a realizarse PET/CT a valoración de respuesta a tratamiento, recidiva bioquímica o seguimiento. De la misma manera se excluyeron del análisis a pacientes que acudieron a estadiaje sin resultados de puntaje de Gleason y APE.

Protocolo de imagen

El PET/CT con 18F-PSMA se obtuvo con un tomógrafo (Discovery 710; GE Healthcare), 60 +/- 30 minutos posterior a la inyección intravenosa de 18F-PSMA (Actividad media: 370 MBq o 10.0 mCi). Se realizó una adquisición de cuerpo completo desde cráneo al tercio superior de las extremidades inferiores con un tiempo de emisión de 2 minutos por cama, y un field of view de 50 cm). En la adquisición, se utilizó una modulación de mA GE Smart, con los siguientes parámetros: 100 o 120 kVp, 100–450 mA, índice de ruido de 12.35, 0.8 s por rotación de tubo, grosor de corte de 3.75 mm y un pitch de 0.984. Se escaneó el cráneo, tórax, abdomen, pelvis y tercio superior de extremidades inferiores posterior a los 55 segundos de la inyección con 60-80 ml (dependiendo del peso del paciente, 1ml/kg) con contraste yodado de 300ml/l.

Análisis de imagen

Todas las imágenes de PET/CT con 18F-PSMA fueron analizadas con un software dedicado (GE Advantage Workstation) el cual permitió la revisión del PET, la tomografía y su fusión en cortes axiales, coronales y sagitales.

Las imágenes de PET fueron interpretadas por un médico adscrito de medicina nuclear y una médico adscrita con alta especialidad en PET/CT. El tumor primario se concluyó como positivo cuando la captación focal del radiofármaco era mayor al tejido prostático circundante, así como hallazgos asociados con otros métodos de imagen y laboratorio.

Para el cálculo del máximo valor de captación estandarizado adaptado a la masa corporal magra, SUV_Lmax del primario y metástasis, se trazaron las áreas de volumen de interés automáticamente con adaptación manual del contorno en las áreas de incremento de la captación.

Resultados

El estudio incluyó a 52 pacientes con rango de edades entre 53 y 89 años, la edad promedio fue de 71.45. Predominaron los grupos de edades de 60-69 años (48%) y el de 70-79 años (28.8%).

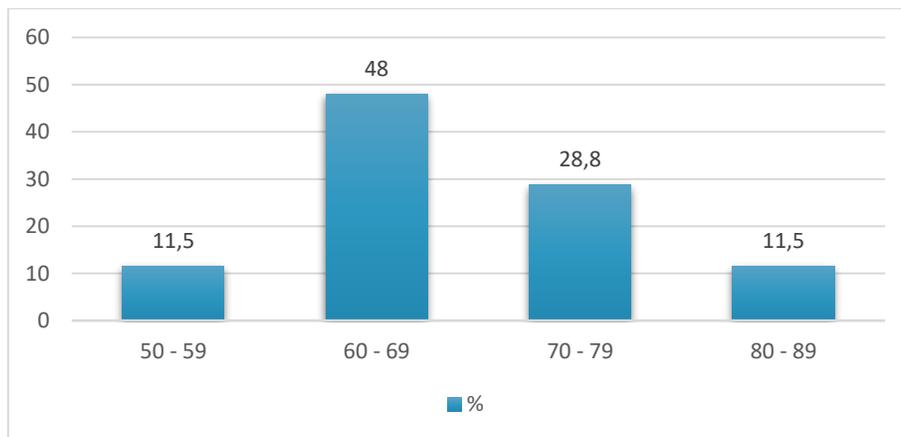


Gráfico 1. Porcentaje de edades.

Presentaron un nivel de APE menor de 10 ng/ml 21 pacientes, entre 10 y 20 ng/ml 12 pacientes, y 19 pacientes mayor de 20 ng/ml. Se identificaron mediante el PET/CT metástasis en 33 pacientes (63.46%).

De los pacientes que presentaron metástasis, 17 (51.52 %), tenían niveles de APE mayor de 20 ng/ml, 5 (15.15 %) entre 10 y 20 ng/ml y 11 pacientes (33.33 %) con un valor menor de 10ng/ml.

El valor promedio de APE para los pacientes con metástasis fue de 67.28 ng/ml y sin metástasis de 15.45 ng/ml.

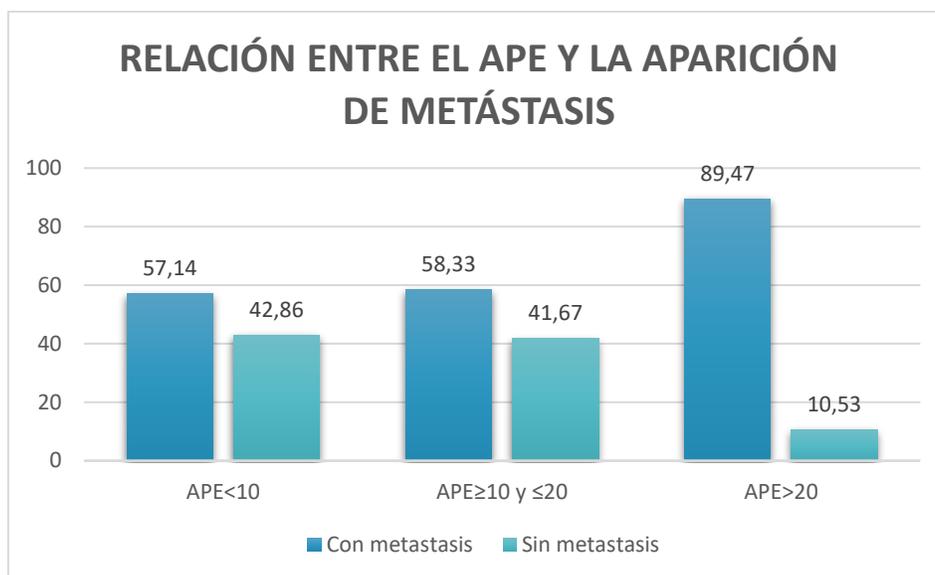


Gráfico 2. Relación entre APE y porcentaje de metástasis.

8 de los 33 pacientes con metástasis presentaron diseminación ganglionar y ósea, solo 4 de los pacientes presentaron metástasis óseas sin evidencia de ganglios patológicos mientras que el resto, 11 pacientes, presentaron solo diseminación ganglionar. En la siguiente tabla se comparan los valores de APE con la presencia de metástasis ganglionar.

Tabla 4. Comparación de los valores de APE con los pacientes N0, N1 y M1a (Diseminación ganglionar)			
	Número de pacientes	Rango APE	Promedio APE
N0, M0	19	2.5 – 99.7	15.4
N1	17	3.7 - 956	85.8
M1a	12	2.7 - 382	55.6

N0: Sin metástasis en ganglios regionales

N1: Metástasis en ganglios regionales

M0: Sin metástasis a distancia

M1a: Metástasis a ganglios linfáticos no regionales

De los 33 pacientes con metástasis, 15 de ellos presentaron diseminación ósea con o sin involucro ganglionar como se detalla en la siguiente tabla.

Tabla 5. Comparación de los valores de APE con metástasis óseas			
	Número de pacientes	Promedio APE	Rango APE
Positivo	17	38,1	2.7 - 124
Negativo	35	53,31	2.5 - 956

Se encontraron con una puntuación de Gleason de 6, a 9 pacientes (17.31%), con puntuación 7, 19 pacientes (36.54%) y entre 8 y 10, 24 pacientes (46.15%)

Puntaje Gleason	Pacientes
6	9
7	19
8-10	24

Tabla 6. Total de pacientes de acuerdo a la escala de Gleason

Se observaron metástasis en el 22.22% en pacientes con tumor moderadamente bien diferenciado (Gleason 6), 77.78% para el tumor moderadamente pobre diferenciado (Gleason 7) y 66.67% para el tumor poco diferenciado o indiferenciado (Gleason 8-10).

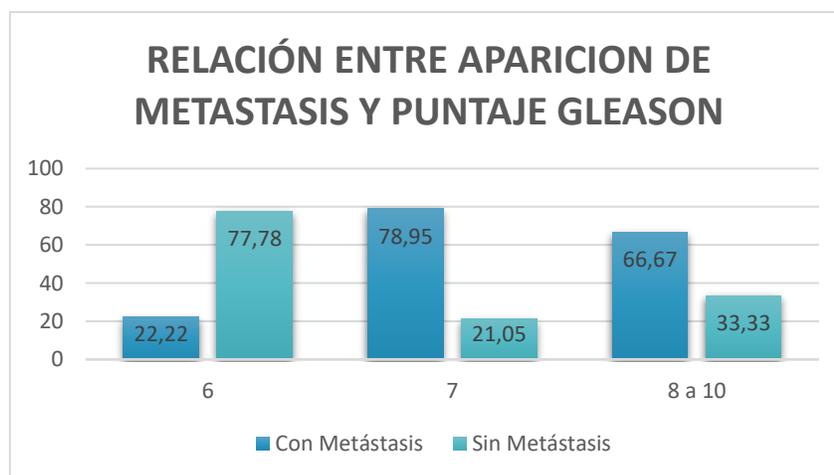


Tabla 7. Relación entre aparición de metástasis y puntaje Gleason.

En la siguiente tabla se comparan los puntajes de Gleason con la diseminación ganglionar y ósea.

Tabla 8. Comparación de puntaje Gleason con los pacientes N0, N1, M1a (Diseminación ganglionar) y M1b (Diseminación ósea)					
Puntaje Gleason	Total pacientes	N0, M0	N1	M1a	M1b
6	9	7	1	0	1
7	19	4	4	7	9
8-10	24	8	8	8	5

N0: Sin metástasis en ganglios regionales

N1: Metástasis en ganglios regionales

M0: Sin metástasis a distancia

M1a: Metástasis a ganglios linfáticos no regionales

M1b: Metástasis ósea

El rango de SUVLmax en el tumor primario en los 52 pacientes fue de 3.0 a 41.1 con un promedio de 13.91. El promedio de SUVLmax del tumor primario en pacientes con metástasis fue de 15.50 y en pacientes no metastásicos de 11.14.

	Pacientes	Rango SUVLmax	Promedio SUVLmax
Metástasis	33	3.0 – 41.1	15.50
Sin metástasis	19	3.3 – 33.8	11.14

Tabla 9. Relación entre SUVLmax y presencia de metástasis.

Discusión

El cáncer de próstata es la neoplasia más común en hombres en México y en general la presencia de enfermedad metastásica ensombrece el pronóstico en el cáncer de próstata (6). Por ello, el conocer el porcentaje de pacientes con metástasis al momento del diagnóstico y su correlación con el puntaje de Gleason y el APE provee una base para el manejo individualizado, así como un pronóstico más certero.

En este estudio llamó la atención el elevado porcentaje de metástasis, el 63.5%, de los pacientes que acudieron a etapificación. La diseminación fue predominantemente hacia ganglios, en segundo lugar, hacia ganglios y estructuras óseas y, en último lugar de frecuencia, se encontraron metástasis óseas sin involucro ganglionar.

El valor más bajo de APE en un paciente con presencia de metástasis fue de 2.7 ng/mL. El porcentaje de pacientes con metástasis detectadas mediante PET/CT fue superior para los niveles de APE entre 10 y 20 con un 58.3% y en niveles mayores a 20 ng/ml el 89.5% de los pacientes presentó metástasis.

De igual manera se observa que la incidencia de metástasis incrementa de acuerdo con el puntaje de Gleason con un 22.22% para el tumor bien diferenciado (Gleason 6), se observa 77.78% para el tumor medianamente diferenciado (Gleason 7) y 66.67% para el tumor poco diferenciado o indiferenciado (Gleason 8-10). Llama la atención que el mayor porcentaje se observó con Gleason 7.

El mayor porcentaje de metástasis óseas lo presentaron el grupo de pacientes con Gleason 7 con un 47%. Dos pacientes, el 22.22%, con puntaje Gleason de 6 presentaron metástasis, uno de ellos a ganglios regionales y otro con diseminación ósea, lo que se puede traducir a que el tener un puntaje de 6 no excluye la presencia de metástasis, aunque con menor incidencia.

El SUVLmax, el máximo valor de captación estandarizado ajustado a la masa corporal magra, es el parámetro cuantitativo utilizado en PET/CT (20). Un valor elevado en los tumores primarios podría reflejar el potencial maligno. En el presente trabajo se observa una mínima diferencia en el SUVLmax de los pacientes metastásicos y no metastásicos con un promedio de 15.5 en pacientes con metástasis y de 11.1 en pacientes no metastásicos. Sin embargo, se observaron metástasis en pacientes con SUVLmax de 3.0.

Conclusiones

Los valores de APE por encima de 20 ng/ml pueden sugerir presencia de metástasis. Pacientes con biopsia de próstata con Gleason de poco grado de diferenciación tienen mayor riesgo de padecer metástasis.

La presencia de metástasis se encontró en un rango de SUVLmax de 3.0 – 41.1, un rango muy amplio para evaluar el grado de malignidad o potencial metastásico con un valor de corte de SUVLmax.

Bibliografía

1. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. junio de 2017;44(6):941-9.
2. Hofman MS, Iravani A, Nzenza T, Murphy DG. Advances in Urologic Imaging. *Urol Clin North Am*. agosto de 2018;45(3):503-24.
3. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med*. marzo de 2018;59(3):469-78.
4. Rodriguez JF, Eggener SE. Prostate Cancer and the Evolving Role of Biomarkers in Screening and Diagnosis. *Radiol Clin North Am*. marzo de 2018;56(2):187-96.
5. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol*. noviembre de 2012;85(special_issue_1):S3-17.
6. García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Sánchez A. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. *Rev Fac Med*. 1 de julio de 2018;66(3):429-37.
7. Descotes J-L. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol*. abril de 2019;6(2):129-36.
8. Martin NE, Mucci LA, Loda M, DePinho RA. Prognostic Determinants in Prostate Cancer: *Cancer J*. 2011;17(6):429-37.
9. Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol*. diciembre de 2006;1(1):4.
10. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. diciembre de 2016;11(1):25.
11. Epstein JI, Egevad L, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):9.
12. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol*. abril de 2016;39(2):97-106.
13. Neupane S, Steyerberg E, Raitanen J, Talala K, Pylväläinen J, Taari K, et al. Prognostic factors of prostate cancer mortality in a Finnish randomized screening trial. *Int J Urol*. marzo de 2018;25(3):270-6.
14. Sarkar S, Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection: Supplementary Issue: Image and Video Acquisition and Processing for Clinical Applications. *Biomed Eng Comput Biol*. enero de 2016;7s1:BECB.S34255.
15. Olivares R, Pfeifer J, Roman C, Sánchez R, Jofre B, Velasco A, et al. Biopsia prostática por fusión para el diagnóstico de cáncer de próstata. :7.

16. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* marzo de 2019;60(3):362-8.
17. Ávila-Rodríguez MÁ, Rivera-Bravo B, Kerik-Rotenberg NE, Vallejo E, Herranz-Carnero M, Buelna-Cano C. Estado actual y perspectivas de la imagen molecular PET en México. *Gac Médica Mex.* 12 de agosto de 2019;155(4):2436.
18. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J, et al. La PET/TC con 68 Ga-PSMA en el cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.* marzo de 2018;37(2):130-8.
19. Treglia G, Annunziata S, Pizzuto DA, Giovannella L, Prior JO, Ceriani L. Detection Rate of 18F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Cancers.* 23 de mayo de 2019;11(5):710.
20. de Guevara DL. PET/CT en Urología Oncológica: Puesta al día. *Rev Médica Clínica Las Condes.* marzo de 2018;29(2):142-54.