



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**UTILIDAD DEL 68GA-PSMA PET/CT O F18-PSMA PET/CT
EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LAS
NEOPLASIAS PRIMARIAS HEPÁTICAS.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLÓGÍA MOLECULAR**

P R E S E N T A

DR. EMILIANO MICHEL SÁNCHEZ

TUTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO OSVALDO GARCÍA PÉREZ

ASESOR DE TESIS

DR. EDGAR V. GÓMEZ ARGUMOSA

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
CD., MX., 11/09/2023**





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.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	3
2. MARCO TEÓRICO	4
3. JUSTIFICACIÓN	6
4. HIPÓTESIS	7
5. OBJETIVOS	8
5.1 OBJETIVO GENERAL	8
5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
6. METODOLOGÍA	9
6.1 TIPO DE ESTUDIO	9
6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	9
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	9
6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA	10
6.5 VARIABLES	10
6.6 ADQUISICIÓN DE IMAGEN	10
6.7 ANÁLISIS DE IMAGEN	11
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
8. ASPECTOS ÉTICOS	13
9. RESULTADOS	14
9.1 DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	14
9.2 INMUNOHISTOQUÍMICA	15
9.3 ANÁLISIS DE IMAGEN ANATÓMICA	15
9.4 ANÁLISIS DE LESIONES HEPÁTICAS POR PET/CT	15
9.5 ANÁLISIS DE LESIONES A DISTANCIA POR PET/CT	17
9.6 EVALUACIÓN DE LESIONES DE FORMA SEMICUANTITATIVA FRENTE A OTROS ÓRGANOS	18
10. DISCUSIÓN	20
11. CONCLUSIÓN	23
12. BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXO 1. VARIABLES	27

1. ANTECEDENTES

Los tumores primarios de hígado son una importante causa de mortalidad relacionada al cáncer, por lo que se han realizado importantes esfuerzos para mejorar la comprensión de su etiología, patogénesis y sobre todo de sus perfiles moleculares, ya que su principal variante histológica, el carcinoma hepatocelular (HCC), es una neoplasia con una amplia heterogeneidad histomolecular (1).

El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) es una proteína transmembrana de 750 aminoácidos que se encuentra expresada en diferentes tejidos benignos (próstata, glándulas lagrimales, salivales, riñón, hígado, mama, etc.), así como múltiples patologías oncológicas, de las cuales algunas han sido extensamente caracterizadas en cuanto a su expresión de PSMA (próstata, riñón, mama), demostrando incluso niveles de expresión de la proteína mayores conforme su grado de diferenciación histopatológica. Hasta el momento, la evidencia en las neoplasias primarias hepáticas es limitada, sin embargo, se ha demostrado de manera inmunohistoquímica una alta expresión de PSMA en los vasos tumorales y en la membrana canalicular (2,3).

El ⁶⁸Ga-PSMA (galio 68 con antígeno de membrana específico de la próstata) y ¹⁸F-PSMA (flúor 18 con antígeno de membrana específico de la próstata) son trazadores de PET/CT (tomografía por emisión de positrones/ tomografía axial computarizada) utilizados ampliamente en imágenes de cáncer de próstata, pudiendo también acumularse en neoplasias primarias hepáticas debido a su alta expresión de PSMA (4).

2. MARCO TEÓRICO

La enfermedad metastásica de hígado es sin duda la causa más frecuente de malignidad a nivel hepático, sin embargo, múltiples tipos de tumores derivan de las diferentes células hepáticas, cada uno de los cuales presentan diferente etiología y patogénesis. Las neoplasias primarias de hígado se dividen de acuerdo a la OMS en benignas y malignas de origen epitelial y no epitelial, siendo el más común el carcinoma hepatocelular (5,6).

	Benigno	Maligno	
Tumores epiteliales	Adenoma de células hepáticas	Carcinoma hepatocelular	
	Adenoma de ducto biliar	Colangiocarcinoma	
	Cistoadenoma de ducto biliar	Cistoadenocarcinoma de ducto biliar	
	Papilomatosis biliar		Carcinoma mixto y combinado
			Hepatoblastoma
			Tumor carcinoide
Tumores no epiteliales	Hemangioma	Angiosarcoma	
	Angiomiolipoma	Hemangioendotelioma epitelioide	
	Otros tumores benignos	Sarcoma embrionario	
		Rabdomiosarcoma	
		Otros sarcomas, linfoma, tumor de células germinales.	
Lesiones similares a tumores	Quistes		
	Hamartoma mesenquimal		
	Hiperplasia nodular focal		

	Hiperplasia regenerativa nodular	
	Peliosis	
	Pseudotumorinflamatorio	

Como se mencionó anteriormente, el carcinoma hepatocelular es la neoplasia maligna primaria de hígado más común, abarcando cerca del 80% de las mismas; estimándose la sexta causa más común de cáncer a nivel mundial y cuarta causa de mortalidad relacionada al cáncer de manera global. Las tasas más altas de incidencia se observan en países del este de Asia y África, variando ésta y la mortalidad de manera considerable dependiendo la localización geográfica, debido a diferente nivel de exposición a diversos factores de riesgo tanto ambientales, infecciosos, así como el sistema de salud particular de cada región y su capacidad para detectar de manera eficaz estadios tempranos del carcinoma hepatocelular (7,8).

El mayor porcentaje de carcinoma hepatocelular ocurre en el contexto de pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, siendo el factor de riesgo más importante la cirrosis hepática. Entre otros factores de riesgo mayor se encuentran la enfermedad de hígado graso no alcohólico, el consumo crónico de alcohol e infección por virus de hepatitis b y virus de hepatitis c. Igualmente, como factores de riesgo menor se encuentran la cirrosis por hemocromatosis, colangitis biliar primaria y deficiencia de alfa-1 antitripsina (7).

Los tumores primarios de hígado generalmente son diagnosticados con estudios de imagen morfológicos como la tomografía computarizada o resonancia magnética, sin embargo, estos estudios aportan poca información en cuanto a la biología de estos tumores (9).

3. JUSTIFICACIÓN

La captación de ¹⁸F-FDG (¹⁸F- fluor- deoxoglucosa) mediante la tomografía por emisión de positrones es utilizada como una imagen diagnóstica en diferentes tipos de neoplasias, incluyendo tumores hepáticos, no obstante, su sensibilidad y especificidad para el carcinoma hepatocelular son bajas y solo cierto porcentaje de carcinomas hepatocelulares de alto grado, sobre todo mayores de 5 cm y con niveles de alfa-fetoproteína elevados demuestran avidéz por este radiotrazador (10).

El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) el cual también es conocido como folato hidrolasa (FOLH1) o glutamato carboxipeptidasa, es una proteína transmembrana conformada por 750 aminoácidos, con un dominio tanto intracelular como extracelular; esta es una enzima encargada de la hidrólisis de N-acetilaspargilglutamato a glutamato y N-acetilaspargato. El PSMA se encuentra expresado en el tejido epitelial prostático y sobreexpresado en el carcinoma prostático. A pesar de esto, el PSMA no se encuentra expresado solo en tejido prostático benigno o maligno, este se ha encontrado expresado en diferentes tejidos benignos (próstata, glándulas lagrimales, salivales, riñón, hígado, mama, etc.), así como múltiples patologías oncológicas, de las cuales algunas han sido extensamente caracterizadas en cuanto a su expresión de PSMA (próstata, riñón, mama), demostrando incluso niveles de expresión de la proteína mayores conforme su grado de diferenciación histopatológica (2,3,9)

En estudios recientes de inmunohistoquímica se ha encontrado una alta expresión de PSMA en el carcinoma hepatocelular con diferentes patrones inmunohistoquímicos a nivel de los vasos tumorales y de la membrana canalicular, así como diversos reportes de casos que sugieren la utilidad de la tomografía por emisión de positrones con PSMA radiomarcado con ⁶⁸Ga o ¹⁸F para la evaluación del carcinoma hepatocelular y posiblemente diferentes tumores hepáticos (3).

4. HIPÓTESIS

Debido a los numerosos reportes de inmunohistoquímica de carcinomas hepatocelulares demostrando alta expresión de PSMA y los diversos reportes de casos de estudios de imagen con PSMA PET/CT, podemos analizar el papel del 68Ga-PSMA PET/CT o F18-PSMA PET/CT en la evaluación imagenológica de las neoplasias primarias hepáticas, así como correlacionar los diferentes tipos histológicos, grados de diferenciación y valores de alfa-fetoproteína con los valores semicuantitativos de la tomografía por emisión de positrones.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la utilidad del 68Ga-PSMA PET/CT o F18-PSMA PET/CT en el abordaje diagnóstico por imagen de las neoplasias primarias hepáticas, atendidos en el Servicio de medicina nuclear INCAN, en el periodo comprendido entre enero del 2017 a diciembre del 2022.

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir los patrones de captación según los diferentes tipos histológicos, sus diferentes grados de diferenciación y valores de alfa-fetoproteína.
- Correlacionar los parámetros semicuantitativos (SUVMAX, VT; LT) obtenidos de cada radiotrazador con 18 F- PSMA y 68Ga – PSMA.
- Evaluar la concordancia entre los valores semicuantitativos del PET/CT con FDG y PSMA en pacientes neoplasias primarias hepáticas.

6. METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo de tipo analítico de una base de datos secundaria del servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Universo de estudio: Registro de pacientes que se les realizó un estudio diagnóstico con 18F-FDG PET/CT y 68Ga-PSMA PET/CT o F18-PSMA PET/CT con correlación histopatológica de tumor primario de hígado.

Población elegible de estudio: Registro de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que ingresaron al instituto nacional de cancerología con diagnóstico de tumor primario de hígado en quienes se indicó estudio de estadificación inicial con 18F-FDG PET/CT y 68Ga-PSMA PET/CT o F18-PSMA PET/CT para determinación de lesiones hepáticas, locorregionales y a distancia.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Edad mayor o igual a 18 años
- Confirmación histopatológica de tumor primario de hígado y reporte de grado de diferenciación.
- Estudio con 18F-FDG PET/CT para estadificación inicial.
- Estudio con 68Ga-PSMA PET/CT o F18-PSMA PET/CT como complemento diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Antecedente de otras neoplasias malignas.
- Tratamiento previo.
- Datos incompletos en la base de datos.

6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se realizará un muestreo a conveniencia tomando la base de datos del servicio de medicina nuclear de los pacientes a quienes se les realizó 18F-FDG PET/CT para estadificación inicial en pacientes con diagnóstico de tumor primario de hígado y que adicionalmente se les realizó 68Ga-PSMA PET/CT o F18-PSMA PET/CT como complemento diagnóstico entre enero del 2017 a diciembre del 2022.

6.5 VARIABLES (ver anexo 1).

6.6 ADQUISICIÓN DE IMAGEN

El PET/TC de cuerpo entero se adquirió desde la base del cráneo hasta la mitad de muslo, 60 min posterior a la inyección intravenosa de ¹⁸F-FDG (3,5-5,5 MBq/kg) y (⁶⁸Ga/ ¹⁸F)-PSMA (2-2,5 MBq/kg) en un escáner PET/CT Biograph mCT 20 Excel (Siemens Healthineers, Knoxville, TN, EE. UU.) en días diferentes. La tomografía computarizada se realizó en dirección craneocaudal con un grosor de corte de 5 mm y un tiempo de rotación de 0,5 s [130 kV, 140 mA y una matriz de 400 x 400. Luego, se realizaron imágenes de PET en el mismo rango a través de la dirección craneocaudal durante 2 min para cada cama de PET; Las imágenes utilizaron algoritmos OSEM de tiempo de vuelo (TOF) con 21 subconjuntos y 3 iteraciones, seguidos de un filtro gaussiano de 6 mm.

6.7 ANÁLISIS DE IMAGEN

Las imágenes de los dos radiotrazadores fueron evaluadas simultáneamente por dos médicos nucleares experimentados con al menos 10 años de experiencia en PET/CT, y las decisiones se tomaron por consenso para definir la positividad de las lesiones.

Las lesiones se clasificaron por regiones en hígado, enfermedad ganglionar, hueso, peritoneo, páncreas. El criterio de positividad fue áreas de captación focal más altas que en el fondo del tejido circundante. El valor estandarizado de captación máxima (SUVmax) de las lesiones se midió con una región de interés (ROI) incluyendo el volumen de interés para incluir la lesión en los tres planos en 18 F- FDG y 18F/ 68 Ga PSMA , utilizando una estación de trabajo syngo.via (Siemens Healthineers).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se muestran como media \pm DE o como frecuencias (%). Para la comparación de variables continuas, se obtuvo la prueba T de Student de dos colas para datos no apareados. Se aplicó la prueba de χ^2 para comparar variables nominales. Todos los análisis estadísticos se realizaron con STATA 14, considerándose estadísticamente significativo un valor *de* $p < 0,05$.

8. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con lo establecido a la ley general de salud materia de investigaciones para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos vigente, en las Normas y Reglamentos en materia de investigación y en base a la Asociación Médica Mundial (AMM) que ha promulgado en la Declaración de Helsinki, Pautas CIOMS se considera esta investigación como **SIN RIESGO**, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- No se afectará el principio de no maleficencia, dado que es un estudio observacional, analítico y retrospectivo en donde no se producirá ningún daño a los pacientes ya que esta intervención se realizó como parte de su tratamiento.
- No se afectará el principio de Autonomía, la información ya se encuentra registrada en una base de datos y solo será entregada al investigador principal una vez se tenga aprobación por el comité de ética y solo contendrá las variables de interés preservando la anonimización.

9. RESULTADOS

9.1 DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA:

Se seleccionaron 12 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La media (\bar{X}) de edad fue de 58.25 años con un rango intercuartílico (RIC) de 24-84 años, y el 66.67% (n=8) fueron hombres. De acuerdo con la histología, la más común fue el carcinoma hepatocelular en un 83.3% (n=10), seguido de carcinoma hepatocelular fibrolamelar y hepatoblastoma en un 8.33% (n=1) cada uno de ellos respectivamente. El 45,45% (n=5) presentaron diferenciación histológica grado 1. Al examinar los niveles de alfafetoproteína (AFP), durante el diagnóstico, se halló una gran variabilidad con una \bar{X} de 3.266 y una desviación estándar (DE) de 6.571(ver tabla 1).

Tabla 1. Datos generales.

Variable	Numero (N)	Porcentaje (%)	Media (\bar{X})	Desviación estándar (DE)	Mínimo- máximo
Edad					
	12	-	58.25	19.57	(24-84)
Género					
Femenino					
Masculino					
Categorización histopatológica					
Carcinoma hepatocelular	10	83.33%	-	-	-
Carcinoma hepatocelular fibrolamelar	1	8.33%	-	-	-
Hepatoblastoma	1	8.33%	-	-	-
Grado histológico					
1	5	45.45%	-	-	-
2	3	27.27%	-	-	-
3	3	27.27%	-	-	-
Alfafetoproteína					
	12	-	3266	6571	(2.53-22.348)

9.2 INMUNOHISTOQUÍMICA

Se les realizó inmunohistoquímica a 7 de 12 pacientes (58.3%), para evaluar la proteína de membrana anclada a glicosilfosfatidilinositol glypican 3 (GPC3), de los cuales 2 pacientes fueron positivos (28.57%). Otro marcador utilizado fue el Hepar1; en 4 pacientes se les realizó y el 50% (n=2) presentaron positividad. En un solo paciente se midió el ki67, evidenciando un valor de 40% y el marcador WT1 se examinó en un paciente siendo positivo.

9.3 ANÁLISIS DE IMAGEN ANATÓMICA

El 58.33%(n=7) de los pacientes analizados tenían más de dos lesiones hepáticas, el tamaño promedio fue de 25 cm en su eje largo y los segmentos hepáticos con mayor compromiso fueron segmento VI en un 58.3%(n=7) y segmento VII en un 41.6% (n=5), la densidad promedio de las lesiones fue de 51.6 UH (unidades hounsfield).

9.4 ANÁLISIS DE LESIONES HEPÁTICAS POR PET/CT

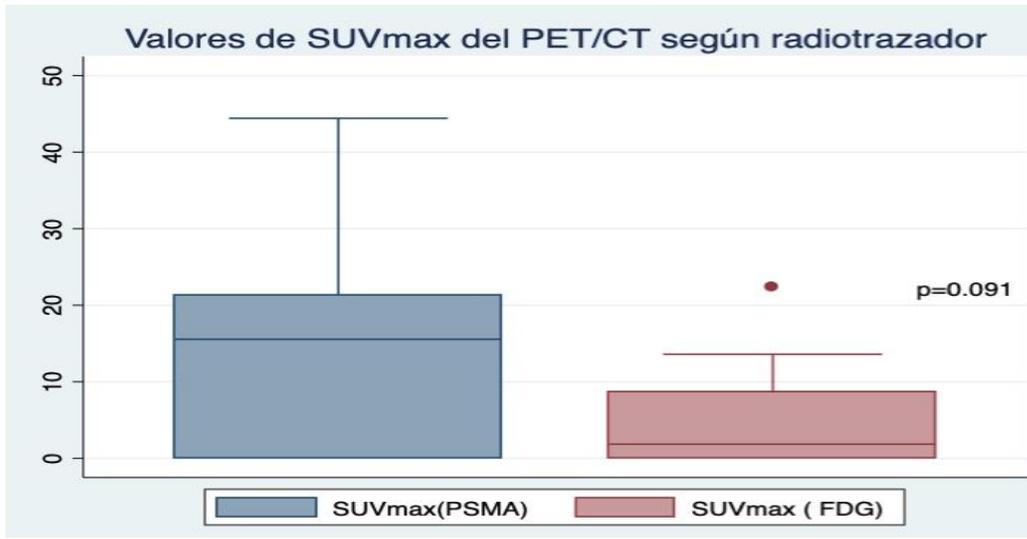
El PET/CT con PSMA (68GA/18F) y el 18 F-FDG se llevaron a cabo con una semana de diferencia. Al examinar las lesiones mediante el uso del radiotrazador 18F-FDG, se constató que 6 de los 12 pacientes experimentaron un incremento en el metabolismo, mientras que el PSMA experimentó lesiones en 9 pacientes (75%).

El 25%(n=3) de los pacientes no mostraron lesiones con los dos radiotrazadores, debido a que ya habían recibido tratamiento previo mediante radioterapia o ablación, sin embargo, dichas lesiones se visualizaban por CT. En dos (n=2) pacientes se observó captación del radiotrazador con PSMA y no evidenciadas con FDG y en un (n=1) paciente se evidenció con FDG y no en PSMA.

Frente a los valores semicuantitativos la \bar{X} del SUVmax de las lesiones hepáticas del PSMA fue de 14.8, el promedio de 15.5 (mínimo/máximo de 15.5 - 44.4) y del

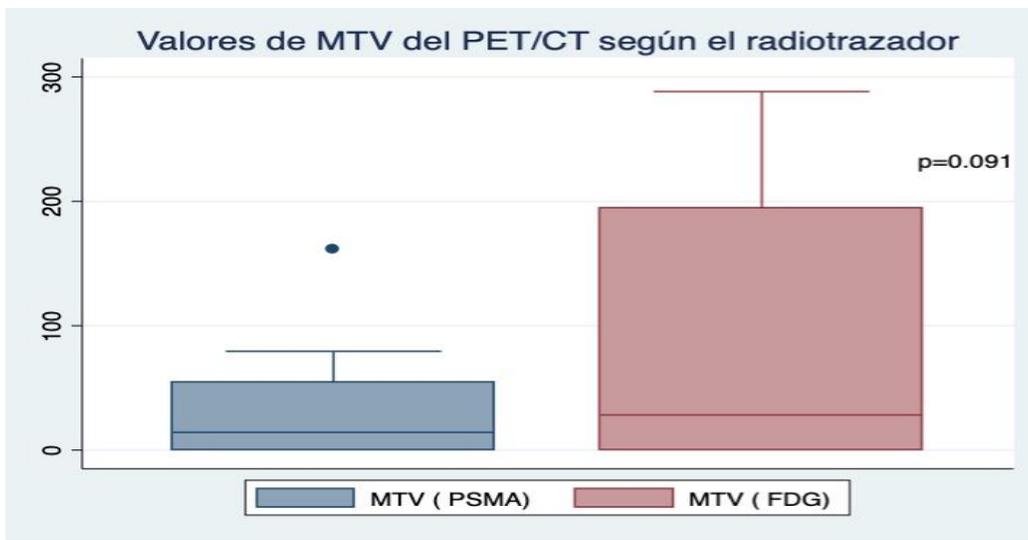
FDG la \bar{X} 5.1 y promedio de 1.85 (mínimo/máximo de 1.85 - 22.2), $p=0.091$ (ver gráfico 1).

Gráfico 1. Valores de SUVmax de lesiones hepáticas.



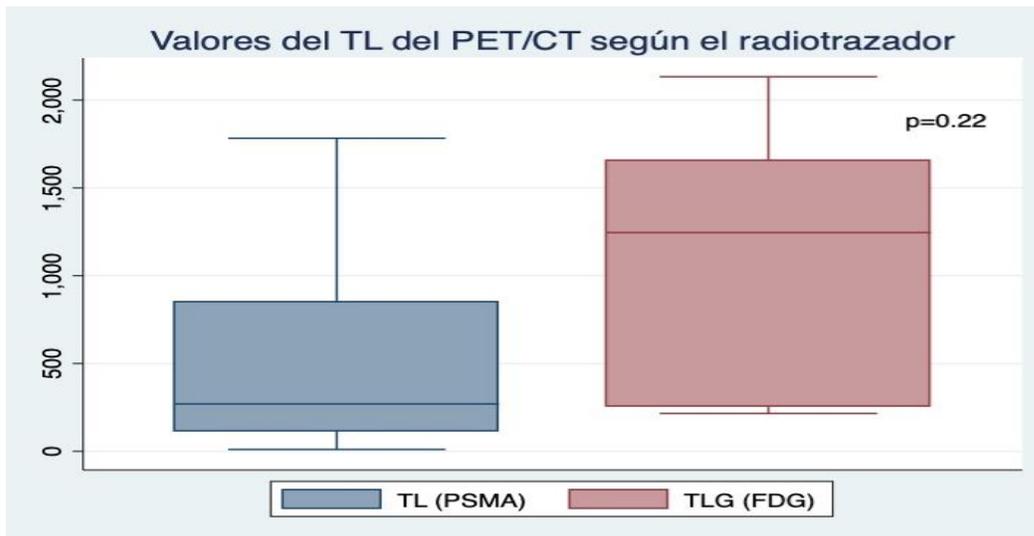
La \bar{X} del MTV de las lesiones hepáticas del PSMA fue de 35.4, el promedio de 14.2 (mínimo/máximo de 14.2 - 160.8) y la \bar{X} del FDG 92.2, el promedio de 28.2 (mínimo/máximo de 28.2- 288.3) $p=0.091$ (ver gráfico 2).

Gráfico 2. Valores de MTV de lesiones hepáticas.



La \bar{X} del MTV de las lesiones hepáticas del PSMA fue de 533.9, el promedio fue de 269.9 (mínimo/máximo de 10.4 – 1783) y del FDG \bar{X} 1125, promedio de 1245 (mínimo/máximo de 215- 2133) $p=0.22$ (ver gráfico 3).

Gráfico 3. Valores de TL de lesiones hepáticas.

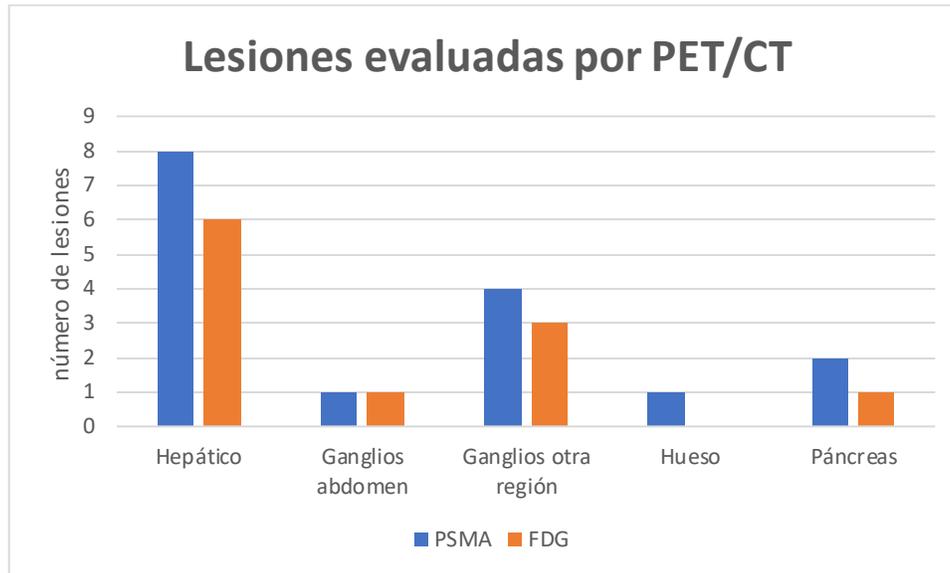


9.5 ANÁLISIS DE LESIONES A DISTANCIA POR PET/CT

Al evaluar otras lesiones evaluadas por el PET/CT, se halló que la captación en ganglios linfáticos abdominales fue del 8.3%(n=1) para ambos radiotrazadores, otros ganglios extraabdominales para el PSMA fue del 33.4%(n= 4) y el FDG de 25%(n=3). Las lesiones óseas se observaron con el PSMA en un 16.6%(n=2) y no fueron observadas con 18F- FDG. El PSMA detectó 16.6% (n=2) lesiones pancreáticas que solo se detectaron el 8.3%(n=1) con FDG (ver gráfico 4).

Al observar las lesiones y el porcentaje de captación mediante una evaluación semicuantitativa, que se determinó por SUVmax para cada radiofármaco, se encontró que la captación positiva de ^{18}F -PSMA-1007 es mayor en lesiones ganglionares, óseas, y pancreáticas en comparación con el FDG.

Gráfico 4. Lesiones extrahepáticas evaluadas



9.6 EVALUACIÓN DE LESIONES DE FORMA SEMICUANTITATIVA FRENTE A OTROS ÓRGANOS

Se extrajeron regiones de interés de 1 cm de diámetro del tejido hepático libre de lesión (L), mediastino (M), y músculo glúteo medial derecho (GM), para el valor máximo de captación (SUVmax). Usando estos tres valores de SUVmax del fondo, se calcularon por separado los parámetros del tumor a parénquima hepático normal (T/L), tumor a mediastino (T/M) y tumor a músculo glúteo (T/GM).

La mediana del SUVmax de las lesiones primarias en PET/CT con 18F-FDG y PSMA fue de 5.16 y 14.8 respectivamente. Cuando se compararon las proporciones de las medianas de T/L, T/M y T/GM, no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 2).

Tabla 2. Comparación de las tasas de captación del PET/CT con 18F-FDG y PSMA.

	Mean	DE	min	máximo	p
18F-FDG SUVmax	5.16	7.11	0	22.2	0.091
PSMA SUVmax	14.8	14.4	15.5	44.42	
18F-FDG (T/L)	1.9	2.5	0	8.2	0.094
PSMA (T/L)	2.25	2.6	0	8.8	
18 F- FDG (T/A)	3.7	3.7	0	12.4	0.091
PSMA (T/A)	16.7	22.1	0	74.02	
18 F-FDG (T/G)	6.1	9.2	0	31.8	0.091
PSMA (T/G)	24.06	25.8	0	74	

Se ejemplifica caso de un paciente mediante ambos radiotrazadores (ver figura 1).

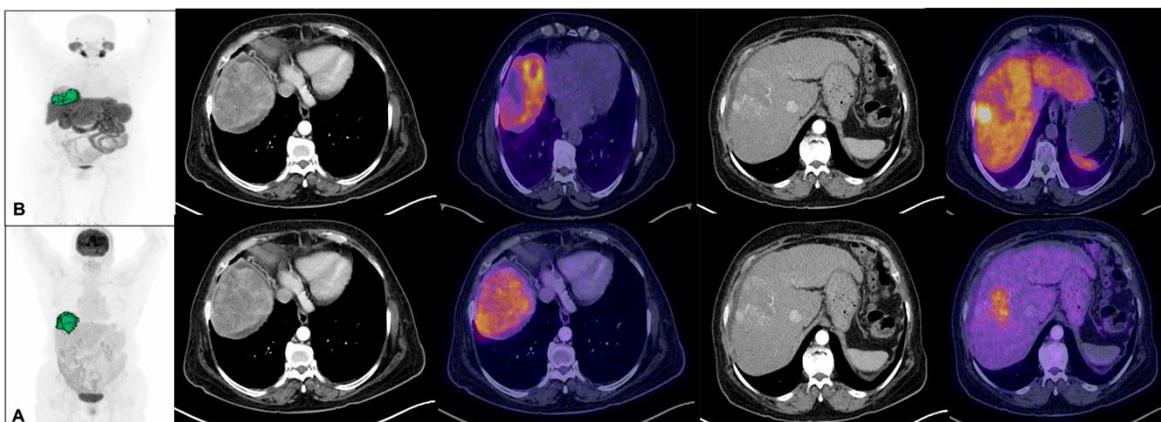


Figura 1. Paciente masculino de 72 años con diagnóstico de carcinoma hepatocelular grado 3, con múltiples lesiones hepáticas de más de 10 cm en su eje largo.

- A. PET/CT con FDG; lesiones con SUVMax de 10.6, TLG 1.656 cm³, MTV 273.6 cm³.
- B. PET/CT con PSMA ; lesiones con SUVMax de 22.4 , TL 1783 cm³, TV 160.8 cm³.

10. DISCUSIÓN

En este estudio, analizamos la influencia del PET/CT en la evaluación de los hepatocarcinomas mediante dos radiotrazadores con 18F-FDG y PSMA (18F/68 GA). El PET/CT con 18 F-FDG se presenta como una eficiente herramienta diagnóstica no invasiva, especialmente en la detección de lesiones metastásicas en el carcinoma hepatocelular. Se conoce que los hallazgos del PET/CT con 18 F-FDG constituyen un factor pronóstico más significativo en relación al tamaño y número de nódulos, tal y como se detalla en los criterios de Milán (11). Dado a que la avidéz del 18 F-FDG puede predecir el riesgo de recurrencia en pacientes preparados para someterse a un trasplante, resección o ablación de hígado, puede tener un efecto directo sobre el resultado del trasplante y la ablación (12,13).

No obstante, el PET/CT con ¹⁸F-FDG tiene una baja sensibilidad en el hepatocarcinoma (CHC), debido a la sobreexpresión de la proteína relacionada con la resistencia a múltiples fármacos (MDR- proteína) y al aumento de la actividad de la glucosa-6-fosfato en las células del CHC, y su aplicación en la práctica clínica habitual es limitado (14,15). Por lo tanto, se han investigado diferentes radiofármacos para la evaluación de metástasis primarias y extrahepáticas de CHC.

En múltiples estudios se ha constatado que la expresión del PSMA, se puede observar en la neovascularización de una amplia gama de tumores no prostáticos. En los casos de patologías hepáticas como el hepatocarcinoma, colangiocarcinoma intrahepático han presentado altas captaciones del radiotrazador. De acuerdo con lo reportado en 2006 por Conway, se demostró que el PSMA desempeña un papel importante en la regulación de la angiogénesis, siendo un componente fundamental en el ciclo regulador que modula la señalización de la integrina específica de la laminina y la actividad de la quinasa1 activada por p21(PAK-1) dependiente de GTPasa. Considerando que los tumores hepáticos son altamente vascularizados, caracterizados por la angiogénesis temprana, y el desarrollo de arterias colaterales

funcionales cubiertas con células de musculo liso de las arterias preexistentes (16). La presente base explicaría los hallazgos más significativos de este estudio, tales como la presencia de un mayor número de tumores primarios en la evaluación visual y en el análisis de SUVmax, así como la capacidad del PSMA para detectar más lesiones primarias y lesiones metastásicas a distancia en comparación con el ^{18}F -FDG. En este caso no se pudo correlacionar la expresión vascular del PSMA con los patrones de inmunohistoquímica ni el índice de KI67, debido a la carencia de información clínica frente a estos parámetros.

Según del análisis evaluado, la concentración del metabolismo en las lesiones tumorales hepáticas era menor que la captación en el PSMA en valores semicuantitativos con el SUVmax. Esto podría explicarse porque el tejido hepático normal tiene una captación de FDG relativamente alta, lo que reduce la proporción del valor estandarizado de captación (SUV), la proporción de captación hepática tumor-hígado (TLR) y dificulta la visualización de las lesiones tumorales (17). El TLR solo representa el punto de mayor actividad metabólica del tumor y no tiene en cuenta la extensión del tumor, mientras que el volumen metabólico del tumor (MTV), es un parámetro que muestra la extensión de la captación de FDG aumentada por el tejido tumoral más allá de la intensidad de la FDG (18).

Los índices PET/CT volumétricos como el volumen tumoral metabólico (MTV) y la glucólisis total de la lesión (TLG) son parámetros prometedores que pueden reflejar con precisión la carga metabólica de la lesión maligna (19). El SUV y TLR, representan solo la actividad metabólica más alta de la lesión cancerosa. Por otro lado, el MTV se define como el volumen de tejido tumoral que tiene una captación de FDG más allá de la intensidad de captación de FDG del tejido normal; por consiguiente, puede reflejar la extensión del tumor (20). El TLG es el producto de MTV y SUVmean del FDG del tumor, que combina información metabólica y volumétrica del tumor.

Varios estudios han demostrado que MTV y TLG tienen valores predictivos de supervivencia más elevados que el SUVmax en varias enfermedades malignas

durante en las últimas dos décadas (21). Sin embargo, en pacientes con HCC, el estudio clínico que calculó el MTV y evaluó el valor pronóstico del MTV se realizó por primera vez en 2015 (22). Durante aquel entonces, se han llevado a cabo pruebas que han examinado la relevancia clínica de los parámetros de PET volumétricos (23)

Para medir el MTV de una lesión cancerosa, se deben llevar a cabo dos procesos: delinear la lesión tumoral del tejido normal circundante y determinar el umbral de SUV para identificar el volumen tumoral metabólicamente activo (22). Debido a los grados heterogéneos y diversos de captación de FDG en el CHC y la captación de FDG relativamente alta en el tejido hepático normal, resulta difícil llevar a cabo ambos procesos en el CHC, lo que dificulta los intentos de medir los parámetros volumétricos de PET. El MTV puede considerarse la suma del número de células tumorales con características agresivas dentro del área seleccionada y puede ser considerada como un indicador pronóstico. En el caso del 18F-FDG el MTV puede guiar la selección de pacientes para radioembolización.

Existen diversas limitaciones en nuestra investigación. En primer lugar, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, el sesgo de selección es inevitable y la interpretación de los resultados podría ser limitada. Otra limitación son las condiciones clínicas heterogéneas, el tamaño muestral y tercero, es probable que en lesiones pequeñas un efecto de volumen parcial pudo afectar la captación del FDG, lo que subestima tanto el SUVmax como el MTV.

Por otro lado, aunque los pacientes tuvieron una mayor captación con el PMSA en lesiones hepáticas y a distancia frente al FDG, no obstante, el volumen fue reducido, y podría deberse también al volumen parcial, o en caso contrario al programa para delimitar el volumen total de la lesión delimitando el fondo natural de captación del hígado. Por eso es importante que haya más estudios con mayor cantidad de pacientes para validar la medición del MTV basada en la patología, inmunohistoquímica y compararla con métodos convencionales de medición.

11. CONCLUSIÓN

Aunque el PET/CT con 18 F-FDG ha surgido como una importante herramienta diagnóstica no invasiva en el CHC, especialmente en la estadificación y detección de lesiones metastásicas, la baja sensibilidad de la PET/CT con 18 F-FDG limita su uso clínico. Para mejorar la sensibilidad del PET/CT para el diagnóstico de HCC, se han llevado a cabo muchas técnicas nuevas y se han aplicado varios métodos, como la utilización de otros radiotrazadores como el PSMA. El realizar un estudio de doble trazador aumenta la sensibilidad y permite la visualización de procesos metastásicos no evidenciados con el metabolismo de la glucosa, por lo que, en el futuro podría tener un papel relevante en el abordaje diagnóstico de las neoplasias primarias hepáticas.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y.
2. Chen W, Lee Z, Awadallah A, Zhou L, Xin W. Peritumoral/vascular expression of PSMA as a diagnostic marker in hepatic lesions. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):92. Published 2020 Jul 23. doi:10.1186/s13000-020-00982-4.
3. Tolkach Y, Goltz D, Kremer A, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in hepatocellular carcinoma: potential use for prognosis and diagnostic imaging. *Oncotarget*. 2019;10(41):4149-4160. Published 2019 Jun 25. doi:10.18632/oncotarget.27024.
4. Kesler M, Levine C, HersHKovitz D, et al. ⁶⁸Ga-PSMA is a novel PET-CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: A prospective pilot study. *J Nucl Med*. 2019;60(2):185-191. doi:10.2967/jnumed.118.214833.
5. Maria del Pilar Fernandez, Richard D. Redvanly, PRIMARY HEPATIC MALIGNANT NEOPLASMS, Radiologic Clinics of North America, Volume 36, Issue 2, 1998, Pages 333 348, ISSN 0033-8389, [https://doi.org/10.1016/S0033-8389\(05\)70026-9](https://doi.org/10.1016/S0033-8389(05)70026-9).
6. Goodman ZD. Neoplasms of the liver. *Mod Pathol*. 2007;20 Suppl 1:S49-S60. doi:10.1038/modpathol.3800682.
7. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. Published 2021 Jan 21. doi:10.1038/s41572-020-00240-3.
8. Dhanasekaran R, Bandoh S, Roberts LR. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-879. Published 2016 May 12. doi:10.12688/f1000research.6946.1.

9. Thompson SM, Suman G, Torbenson MS, et al. PSMA as a Theranostic Target in Hepatocellular Carcinoma: Immunohistochemistry and ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Using Cyclotron-Produced ⁶⁸Ga. *Hepatol Commun.* 2022;6(5):1172-1185. doi:10.1002/hep4.1861.
10. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3314-3319. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01544.x
11. Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, . [¹⁸F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2015;21:572–580.
12. Hayakawa N, Nakamoto Y, Nakatani K, Hatano E, Seo S, Higashi T, Saga T, Uemoto S, Togashi K. Clinical utility and limitations of FDG PET in detecting recurrent hepatocellular carcinoma in postoperative patients. *Int J Clin Oncol.* 2014;19:1020–1028.
13. Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, Shibolet O. [¹⁸F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2015;21:572–580.
14. Brito AF, Mendes M, Abrantes AM, Tralhão JG, Botelho MF. Positron emission tomography diagnostic imaging in multidrug-resistant hepatocellular carcinoma: focus on 2-deoxy-2-(¹⁸F)Fluoro-D-Glucose. *Mol Diagn Ther.* 2014;18:495–504.
15. Izuishi K, Yamamoto Y, Mori H, Kameyama R, Fujihara S, Masaki T, Suzuki Y. Molecular mechanisms of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer. *Oncol Rep.* 2014;31:701–706.
16. Conway RE, . Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. *Mol Cell Biol.* 2006;26:5310–5324
17. Bernstine H, Braun M, Yefremov N, Lamash Y, Carmi R, Stern D, Steinmetz A, Sosna J, Groshar D. FDG PET/CT early dynamic blood flow and late

- standardized uptake value determination in hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2011;260:503–510
18. Lee JW, Yun M, Cho A, Han KH, Kim DY, Lee SM, Lee JD. The predictive value of metabolic tumor volume on FDG PET/CT for transarterial chemoembolization and transarterial chemotherapy infusion in hepatocellular carcinoma patients without extrahepatic metastasis. *Ann Nucl Med*. 2015;29:400–408.
 19. Lee JW, Kang CM, Choi HJ, Lee WJ, Song SY, Lee JH, Lee JD. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in Patients with Pancreatic Cancer. *J Nucl Med*. 2014;55:898–904.
 20. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52:5–15
 21. Ryu IS, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured by ¹⁸F-FDG PET/CT in salivary gland carcinomas. *J Nucl Med*. 2013;54:1032–1038
 22. Lee JW, Yun M, Cho A, Han KH, Kim DY, Lee SM, Lee JD. The predictive value of metabolic tumor volume on FDG PET/CT for transarterial chemoembolization and transarterial chemotherapy infusion in hepatocellular carcinoma patients without extrahepatic metastasis. *Ann Nucl Med*. 2015;29:400–408.
 23. Wang X, Yang X, Wang J, Dong C, Ding J, Wu M, Wang Y, Ding H, Zhang H, Sang X, Zhao H, Huo L. Metabolic Tumor Volume Measured by ¹⁸F-FDG PET/CT is Associated with the Survival of Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Molecular Targeted Agents. *J Hepatocell Carcinoma*. 2023 Apr 8;10:587-598. doi: 10.2147/JHC.S401647

ANEXO 1. VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	TIPO	Indicador	Escala de medición
EDAD	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento hasta el inicio del estudio	Independiente	Cuantitativa Discreta De razón	Años	Numero entero
Categorización histopatológica	Clasificación histopatológica de las neoplasias primarias de hígado	Dependiente	Cualitativa Nominal Politómica	Carcinoma hepatocelular Carcinoma hepatocelular fibrolamelar Colangiocarcinoma Hepatoblastoma Cistoadenocarcinoma de ducto biliar Carcinoma mixto y combinado Tumor carcinoide	Carcinoma hepatocelular= 1 Carcinoma hepatocelular fibrolamelar=2 Colangiocarcinoma = 3 Hepatoblastoma=4 Cistoadenocarcinoma de ducto biliar=5 Carcinoma mixto y combinado=6 Tumor carcinoide=7
Tipo de diferenciación tumoral	Grado de similitud entre el tejido tumoral al normal	Independiente	Cualitativa Nominal Politómica	Grado 1 Grado 2 Grado 3	Grado 1=1 Grado 2=2 Grado 3=3
AFP	Valor del AFP al momento del estudio PSMA PET-CT	Independiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico
SUVmax PSMA PET-CT	Valor de SUVmáx a nivel hepático determinado en el PSMA PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico
SUVmean PSMA PET-CT	Valor de SUVmean a nivel hepático determinado en el PSMA PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico
PSMA- VT	Volumen tumoral derivado de PSMA (PSMA- TV)	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico

	determinado en el PSMA PET/CT				
LT-PSMA	PSMA de lesión total (TL-PSMA) determinado en el PSMA PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico
SUVmax FDG PET-CT	Valor de SUV _{máx} a nivel hepático determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico
SUVmean FDG PET-CT	Valor de SUV _{mean} a nivel hepático determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico
FDG- VMT	Volumen tumoral derivado de FDG (FDG- TV) determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico
TLG-FDG	FDG de lesión total (TL-FDG) determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso ganglionar abdominal PSMA PET/CT	Existe compromiso ganglionar abdominal detectado por PSMA PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax ganglionar abdominal PSMA PET/CT	Valor SUV _{max} a nivel ganglionar abdominal determinado en el PSMA PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso ganglionar abdominal FDG PET/CT	Existe compromiso ganglionar abdominal detectado por FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax ganglionar abdominal FDG PET/CT	Valor SUV _{max} a nivel ganglionar abdominal determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso otras cadenas ganglionares PSMA PET/CT	Existe compromiso en otras cadenas ganglionares detectado por PSMA PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax otras cadenas ganglionares PSMA PET/CT	Valor SUV _{max} de otras cadenas ganglionares determinado en el PSMA PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso otras cadenas ganglionares FDG PET/CT	Existe compromiso otras cadenas ganglionares detectado por FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2

SUVmax otras cadenas ganglionares FDG PET/CT	Valor SUVmax de otras cadenas ganglionares determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso pulmonar PSMA PET/CT	Existe compromiso pulmonar detectado por PSMA PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax pulmonar PSMA PET/CT	Valor SUVmax pulmonar determinado en el PSMA PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso pulmonar FDG PET/CT	Existe compromiso pulmonar detectado por FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax pulmonar FDG PET/CT	Valor SUVmax pulmonar determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso peritoneal PSMA PET/CT	Existe compromiso peritoneal detectado por PSMA PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax peritoneal PSMA PET/CT	Valor SUVmax peritoneal determinado en el PSMA PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso peritoneal FDG PET/CT	Existe compromiso peritoneal detectado por FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax peritoneal FDG PET/CT	Valor SUVmax peritoneal determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso óseo PSMA PET/CT	Existe compromiso óseo detectado por PSMA PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax óseo PSMA PET/CT	Valor SUVmax óseo determinado en el PSMA PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico
Compromiso óseo l FDG PET/CT	Existe compromiso óseo l detectado por FDG PET/CT	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No	Si=1 No=2
SUVmax óseo FDG PET/CT	Valor SUVmax óseo determinado en el FDG PET/CT	Dependiente	Cuantitativa Continua	Numero entero	Valor numérico