



IMAGEN MOLECULAR AVANZADA EN CANCER DE PROSTATA. TIPOS DE BIOMARCADORES PET

Antonio Maldonado Suarez, Manuel Recio Rodriguez, Eric Alexander Rodriguez Gallo, Julio Fernandez Mata, Chawar Hayoun, Raquel Cano Alonso, Nuria Lopez Garro, Vicente Martinez De Vega Fernandez
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón

OBJETIVO DOCENTE

Describir los principales biomarcadores PET-TC en cáncer de próstata, tanto en su diagnóstico, estadificación, detección de recidivas como valoración de respuesta

REVISION DEL TEMA

El cáncer de próstata (CP) es el tumor más frecuente en varones en Occidente y la quinta causa de muerte relacionada con el cáncer. El 95% de los CP son adenocarcinomas, desarrollándose con más frecuencia (65%) en la zona periférica posterolateral de la glándula.

Para la medición del grado de agresividad histológica, se recomienda el empleo del sistema Gleason modificado por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP), que emplea una gradación del 1 al 5 (que corresponden a puntuaciones de Gleason de ≤ 6 , $3 + 4$, $4 + 3$, 8 y > 8 , respectivamente).

En la estadificación tumoral, se emplea la clasificación TNM2017 del American Joint Cancer Committee (AJCC). Se considera que el CP es localizado u órgano confinado cuando no ha sobrepasado los límites anatómicos de la próstata (estadios T1 o T2). Si el tumor se extiende a través de la cápsula que rodea la próstata, invadiendo tejidos adyacentes (haces neurovasculares, vesículas seminales u órganos vecinos como el recto), se define como CP localmente avanzado (estadios T3-T4N0M0). La diseminación tumoral a distancia condiciona la enfermedad metastásica (M1)

En el CP localizado se emplea, además, la estratificación del paciente en grupos de riesgo, que ayuda a definir la probabilidad de recidiva tras un tratamiento con intención curativa.

Para ello, se tienen en cuenta la estadificación tumoral (T), los valores del PSA y el Gleason del tumor.

La clasificación de la European Association of Urology (EAU) establece los siguientes niveles: riesgo bajo (PSA < 10 ng/mL, grado ISUP 1, estadio clínico T1-T2a), riesgo intermedio (PSA 10-20 ng/mL o grado ISUP 2/3 o estadio clínico T2b) y riesgo alto (PSA > 20 ng/mL, grado ISUP 4/5 y estadio clínico T2c)

Esta clasificación no solo aporta información pronóstica (la probabilidad para cada grupo de encontrarse libre de enfermedad a los cinco años tras el tratamiento es del 85, 50-70 y 33%, respectivamente) sino que también ayuda a la decisión terapéutica

En la actualidad, la mayoría de casos de CP se diagnostican en estadios iniciales, correspondiendo solo el 10-15% a casos avanzados.

En estadios iniciales, el CP es curable en una elevada proporción de casos mediante cirugía (prostatectomía radical) o radioterapia de haz externo)/braquiterapia con o sin la adición de hormonoterapia basada en la deprivación androgénica (TDA). Sin embargo, el CP metastásico al diagnóstico (hormonosensible) no es subsidiario ya de opciones curativas, empleándose en estos casos la TDA

Tras el tratamiento con intención curativa, hasta el 50% de los pacientes pueden sufrir la reaparición de la enfermedad en forma de elevación del PSA o recidiva bioquímica. La estrategia terapéutica se define por la localización de la enfermedad. Así, si se encuentra localizada y/o está poco extendida, se puede plantear el uso de terapias dirigidas. Mientras que, en los casos en los que no se localice o se encuentre muy extendida, habitualmente se emplea la TDA.

Además, entre el 10 y el 20% de los casos tratados con TDA desarrolla progresión de la enfermedad junto a la resistencia al tratamiento hormonal a lo largo del tiempo (CP resistente a la castración)

Los biomarcadores moleculares en cáncer de próstata se dividen en oncotropos y osteotrópicos.

Marcadores osteotropos

99mTc-HDP en SPECT-CT y **18F-Fluoruro sódico (FNa)**. Ambos van a valorar únicamente la presencia de metástasis óseas, tanto blásticas como líticas. De gran utilidad es el FNa, cuya extracción del torrente circulatorio es un 30% superior al HDP lo que le permite detectar un mayor número de lesiones corticales.

El gran avance reside en los **biomarcadores oncotropos**

18F-FDG: permite caracterizar tumores desdiferenciados; poca utilidad en la detección de recidivas bioquímicas (rendimiento 8,1% en PSA <2). No indicado en diagnóstico inicial o estadificación. Posible utilidad en monitorización de respuesta

18F-Fluorocolina: marcador de proliferación de membrana.

Su principal indicación es la detección de recurrencia bioquímica (rendimiento 36% PSA <1 ngr/ml y 43% PSA 1-2 ngr/ml). De menor utilidad en estadificación T y N (no superior a la RM), aportando información en la estadificación M. Importancia en planificación de radioterapia

18F/68Ga PSMA: gran utilidad en la recidiva bioquímica (rendimiento 60% en PSA 0.2-0.5 y 75% en PSA 0.5-1). Cambia manejo terapéutico en 76%. Importancia en toma de biopsias para diagnóstico inicial (PIRADS PSMA) y estadificación del tumor de alto riesgo

La gammagrafía ósea es clásicamente la técnica de elección de las metástasis óseas del cáncer de próstata. Está indicada en la estadificación de pacientes de alto riesgo, según los normogramas predictivos y en pacientes con recidiva bioquímica, definida según los criterios aceptados tras la terapia radical.

Sin embargo, es conocida su especificidad subóptima en la diferenciación de lesiones benignas y malignas, inherente a su mecanismo de captación, en relación con el aumento del recambio celular, si bien cabe destacar que la valoración de las diferentes características de la captación, que requieren una curva de aprendizaje, suponen una mejora en la discriminación entre estos tipos de lesiones.

La realización de estudios tomográficos (SPECT) ha demostrado un aumento de la sensibilidad. Su comparación con la tomografía computerizada (TC), en equipos integrados SPECT/TC o incluso la fusión por software con la TC o resonancia magnética (RM), hace que aumente su especificidad

La imagen molecular PET permite abordar el cáncer de próstata desde diversos aspectos gracias a la posibilidad de valorar distintos procesos moleculares según el radiofármaco que utilicemos. En la siguiente tabla se exponen los principales utilizados tanto en la práctica clínica como a nivel de investigación

RADIOFÁRMACO PET	MECANISMO DE ACCION
FDG	Metabolismo de glucosa
Acetato	Metabolismo de ácidos grasos
Colina	Metabolismo de ácidos grasos: síntesis de membrana
Anti-FACBC (ciclobutano)	Metabolismo de aminoácidos. Transporte
Metionina/Triptófano	Metabolismo de aminoácidos
FDHT	Presencia de receptores androgénicos
Anti-PSMA	Inhibidores del Ag prostático específico de membrana
Fluoro sódico (FNa)	Metabolismo óseo
Bombesina	Análogo de aminoácido del péptido liberador de gastrina
Anti-PSCA	Marcadores de PSA libre
Timidina	Proliferación celular
MISO/ATSM/EFT	Hipoxia tisular
DOTATOC	Receptores de somatostatina

La utilización del PET con ^{18}F -FDG en oncología ha aumentado de forma exponencial, más aun desde la aparición de los equipos PET-CT digitales

Sin embargo, el papel de la ^{18}F -FDG en el cáncer de próstata está en discusión, principalmente por la baja afinidad del trazador en los tumores diferenciados, como es el caso de cáncer de próstata y, secundariamente por la eliminación fisiológica urinaria del trazador, que dificulta la interpretación de la imagen pélvica.

El papel de la FDG quedaría circunscrito a los tumores de próstata más desdiferenciados, aportando información de factor pronóstico de la enfermedad

COLINA

Este radiofármaco, bien marcado con ^{11}C o con ^{18}F , es el sustrato para la síntesis de fosfatidilcolina que es el principal fosfolípido de la membrana celular. Su incorporación está regulada por la actividad de la colinkinasa, reflejando actividad proliferativa al mostrar información sobre la síntesis de lípidos de la membrana celular

1) Colina. Estadificación T

Las principales limitaciones en esta situación clínica de la Colina serían:

- Heterogeneidad en el grado de captación tumoral
- No detecta lesiones < 5 mm (enfermedad microscópica)
- Puede mostrar falsos positivos por patología benigna (hipertrofia prostática/prostatitis), siendo por tanto difícil diferenciar entre inflamación/tumor. No existe un valor cut-off de SUV que permita el diagnóstico diferencial entre benignidad/malignidad no siendo tampoco de utilidad la realización de estudios duales (basal/tardío)

La prueba presenta una sensibilidad del 61-63%, especificidad del 70-74% y una exactitud diagnóstica del 60-70%. Por tanto no estaría recomendada para la localización del primario ni para la planificación de tratamientos de radioterapia. Únicamente podría ser de utilidad en pacientes con elevación persistente del PSA y punciones repetidas negativas como guía para la toma de biopsias

2) Colina. Estadificación N

No existen estudios homogéneos en la literatura referente a la utilidad de la Colina en esta situación clínica. Al no poder detectar enfermedad microscópica, no excluye la realización del ganglio centinela el cual posee una sensibilidad del 97%. También hay que considerar en el rendimiento de la colina el hecho de la existencia de falsos positivos, en especial por adenopatías mediastínicas. No está por tanto claramente indicado en la planificación de Radioterapia. Donde sí podría ser de utilidad sería en la estadificación ganglionar en pacientes con medio-alto riesgo

3) Colina. Estadificación M

En la detección de metástasis óseas, la Gammagrafía Osea es muy sensible (70-100%) pero poco específica (75-80%). Por contra, la colina al permitir detectar afectación cortical y medular muestra una mayor especificidad (94-96%) con similares parámetros respecto a la sensibilidad (83-85%)

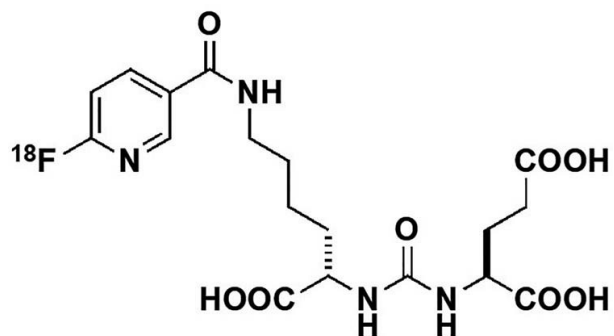
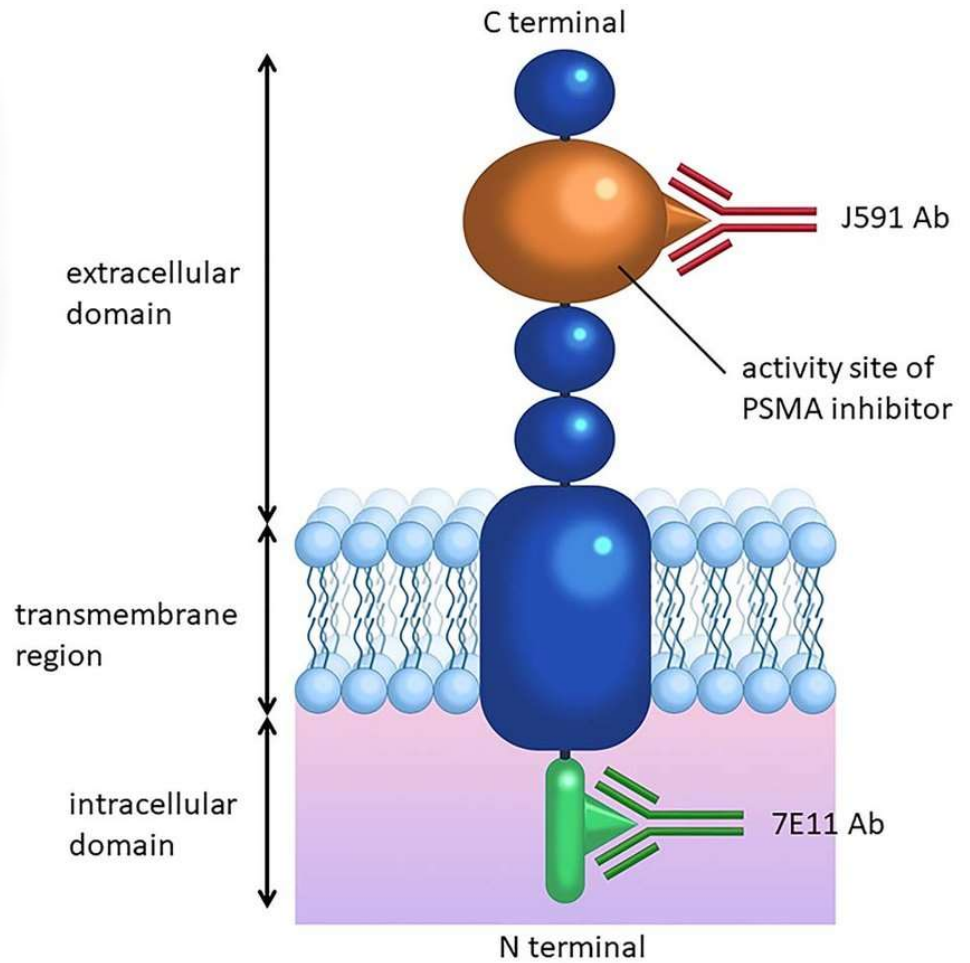
4) Colina. Detección de recidiva bioquímica

Los diversos estudios han demostrado la utilidad de la Colina en la detección de recidiva tanto locorregional como a distancia (sensibilidad 60-73%, especificidad 79-88% y exactitud diagnóstica del 78-89%). Es de utilidad en la planificación de RT, cambiando el manejo de los pacientes en cerca del 48% de los casos

Hay que considerar no obstante una serie de limitaciones como es la posibilidad de falsos positivos tanto secundarios a cambios inflamatorios post-radioterapia como a la presencia de captaciones mediastínicas. Al igual que en otras situaciones clínicas no detecta enfermedad microscópica, mostrando una baja sensibilidad en lesiones de 2-3 mm (13-14%) respecto a las de mayor tamaño (58% en lesiones de 5-6 mm y 83% en lesiones de 10-11 mm)

Se ha observado una relación con los niveles, cinética y tiempo de duplicación del PSA. Así por ejemplo el rendimiento es del 20-30% cuando el PSA < 1, 60-70% ante PSA del 1-5 y 82-86% cuando los niveles de PSA son > 5. Los diversos trabajos publicados recomiendan como umbral rentable de PSA para la detección de recidiva unos niveles de 1 ngr/ml y un tiempo de duplicación < 6 meses

PSMA: Prostate-Specific Membrane Antigen



¹⁸F-DCFPyL

El PSMA es una glicoproteína de membrana celular tipo II, de localización transmembrana, con una proporción dominante extracelular. Su expresión se encuentra aumentada de forma significativa en las células tumorales prostáticas y en algunos otros tipos tumorales, siendo su captación en la imagen molecular PET una medida de esa expresión tumoral

A pesar de expresarse en otros tejidos no tumorales, como las glándulas salivales, el intestino delgado y los túbulos renales proximales, lo hace en niveles más bajos que en la célula tumoral. Esta cierta especificidad lo convierte en una excelente diana para la teragnosis

Los radiofármacos marcados con [18F] tienen una serie de ventajas respecto a los marcados con [68Ga] que pueden determinar su uso generalizado en la práctica clínica. Primero, se pueden distribuir a distancia, desde el sitio de producción a centros PET con un volumen reducido de pacientes en los que no está justificada la existencia de un generador 68Germanio/68Galio. Segundo, los radiofármacos marcados con [18F] tienen mayor producción de positrones (18F 96,86% vs. 68Ga 89,14%) y estos positrones tienen menor energía (18F 633 keV vs. 68Ga 1,899 keV), lo que resulta en una imagen con menos ruido y mejor resolución de contraste. La tasa de detección de recidivas es bastante similar entre los tres radiofármacos PSMA más usados ([68Ga]Ga-PSMA-11, [18F]F-PSMA-1007, [18F]F-DCFPyl) y esta tasa es muy superior a los derivados de la colina. No existe suficiente evidencia a favor de un ligando PSMA sobre otro; es más, existe amplio solapamiento entre radiofármacos PSMA marcados con [68Ga] y [18F] en cuanto a la tasa de detección tumoral

PET-TC PSMA en estadificación del CP

Las guías clínicas europeas actuales aún recomiendan la TC y la gammagrafía ósea para la evaluación de la afectación ganglionar y la detección de las metástasis óseas. Ambas modalidades tienen una baja sensibilidad para la detección de lesiones, siendo del 40% para la TC en la localización de metástasis ganglionares y del 80% para la GO en la detección de la afectación ósea. Esta sensibilidad es aún menor con valores de PSA por debajo de 10 ng/MI

En la evaluación de la afectación local, la PET-TC PSMA ha demostrado ser capaz de localizar de manera precisa la enfermedad, por su alto grado de captación respecto al tejido sano, con una precisión diagnóstica del 86% en la detección de la infiltración de las vesículas seminales y del 71% en la invasión capsular.

No obstante, hay que tener en cuenta que, en la próstata, pueden coexistir condiciones benignas (focos de prostatitis, de hiperplasia benigna de próstata, etc.) que pueden ser causa de falsos positivos y que hasta un 10% de los carcinomas prostáticos primarios no expresan receptores de PSMA

PET-PSMA y la RM presentan una mayor sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares y óseas en comparación a la estrategia diagnóstica clásica con TC y GO.

Las recientes guías de la (NCCN) 2022 han incluido al PET/RM PSMA, como alternativas eficaces a las modalidades diagnósticas tradicionales (TC, GO y RM) en la estadificación inicial.

La PET-PSMA muestra una mejor precisión diagnóstica, con mayor sensibilidad y especificidad, frente a las pruebas de imagen convencional (TC y GO) en la estadificación inicial de paciente con CP de alto riesgo.

PET-TC PSMA en la recidiva del CP

Hasta un 50% de los pacientes con CP tratados con intención curativa mediante PR o RT, experimentarán recidiva durante su seguimiento.

Se define como una elevación de los niveles séricos de PSA por encima del valor nadir tras el tratamiento primario (PSA > 0,2 ng/mL tras PR o PSA nadir + 2 ng/mL tras RT)

El valor de PSA es el biomarcador más fiable y costo-efectivo de recidiva en el seguimiento de los pacientes con CP; sin embargo, no es localizador de la recidiva. Ésta puede encontrarse en el lecho prostático, a nivel de ganglios locorregionales, a nivel de ganglios extrapélvicos o a distancia, produciendo metástasis óseas o viscerales.

La estrategia terapéutica variará según la localización de la recidiva, por lo que es imperativo determinar la localización exacta de la recidiva

Normalmente, para la detección de recidivas, se emplean las técnicas convencionales de imagen (TC, RM y GO), pero se ha visto que tienen bajo rendimiento diagnóstico cuando los niveles de PSA son bajos (< 2 ng/mL).

La eficacia terapéutica del tratamiento de una recidiva será mayor cuanto más precozmente se instaure; esto es, cuando los valores de PSA sean muy bajos.

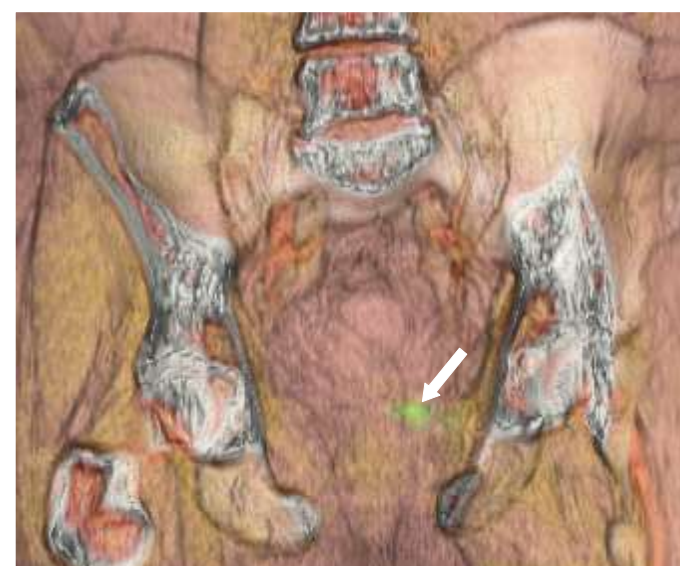
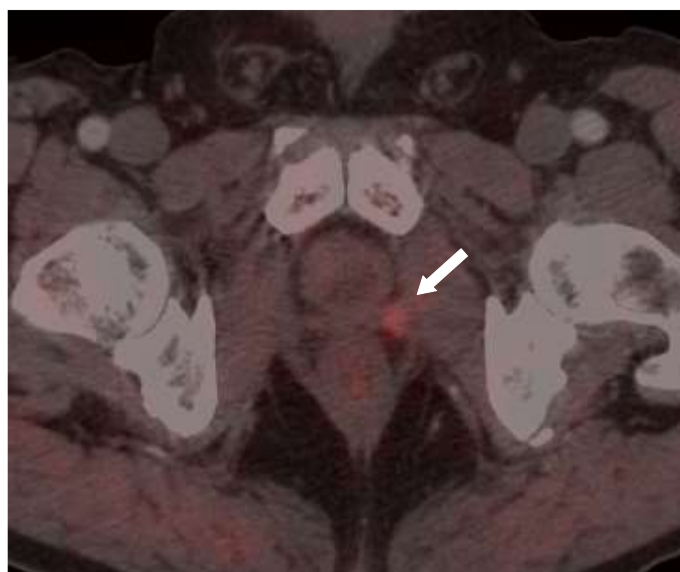
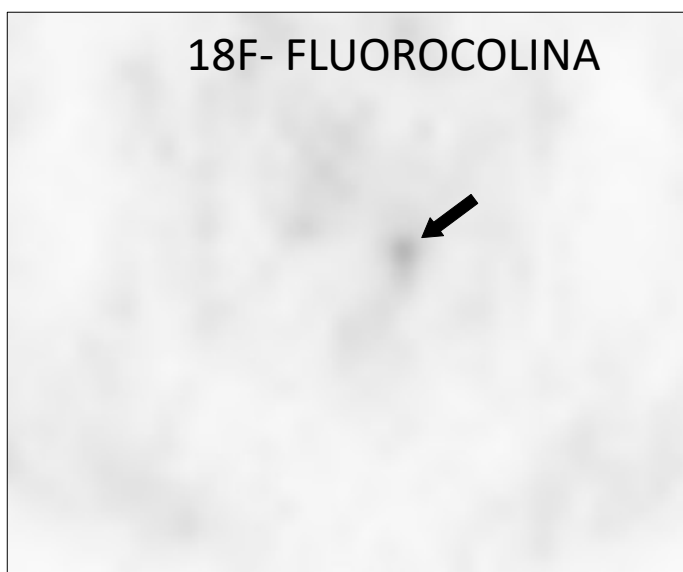
Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de nuevas técnicas con mayor precisión diagnóstica, como la PET/TC con radiofármacos basados en colina, en el metabolismo de aminoácidos ([¹⁸F]Fluciclovine) o los ligandos PET PSMA

PET-PSMA presenta mayor tasa de detección de recidivas que la PET/TC con [¹⁸F]F-Colina, independientemente del nivel de PSA; si bien esta mayor tasa de detección es más evidente en pacientes con bajos niveles de PSA (< 0,5 ng/mL).

La tasa de detección de recidiva oscila desde el 36,2% (< 0,5 ng/mL) al 96,7% (> 5 ng/mL)

PET-PSMA tiene impacto en el manejo clínico de los individuos con CP, modificando las decisiones terapéuticas hasta en el 54-64% de los pacientes

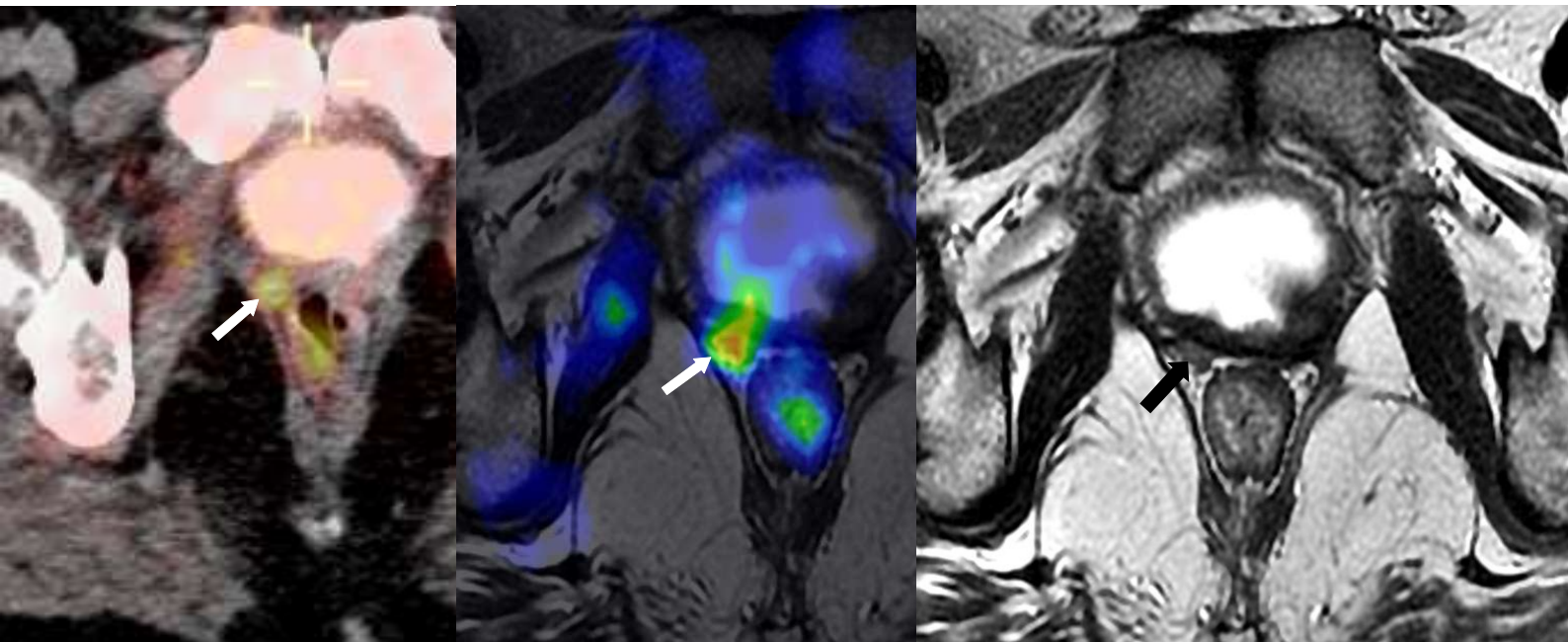
Recidiva en lecho quirúrgico



Prostatectomía hace 8 años. RT. PSA: 1,5 ng/ml.

Recidiva en lecho quirúrgico

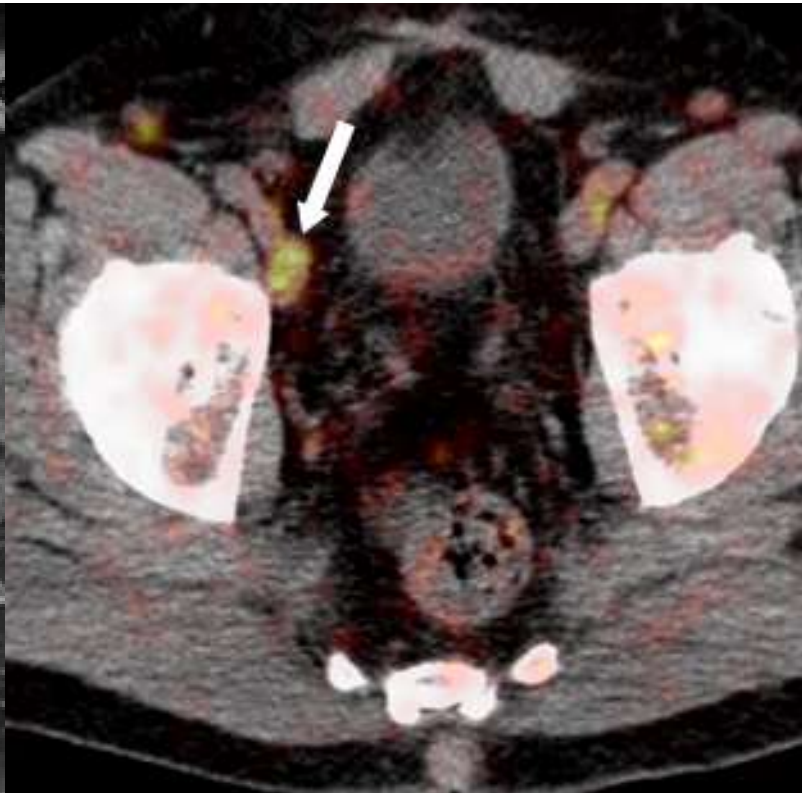
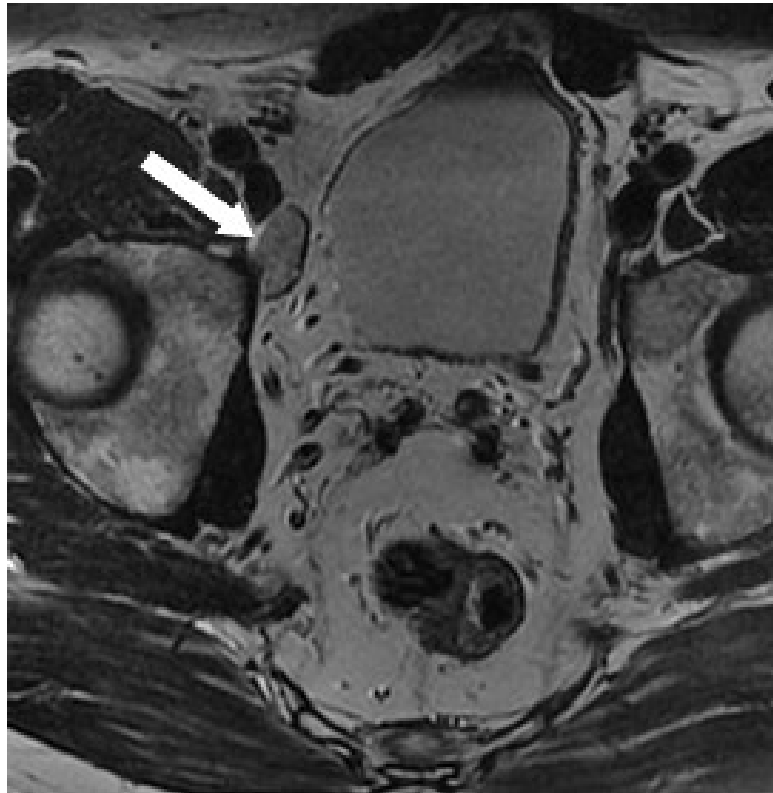
18F- FLUOROCOLINA



Prostatectomía hace 2 años. PSA: 2,19 ng/ml.
Tiempo de duplicación de PSA de 9 meses

Recidiva en cadena obturadora interna derecha

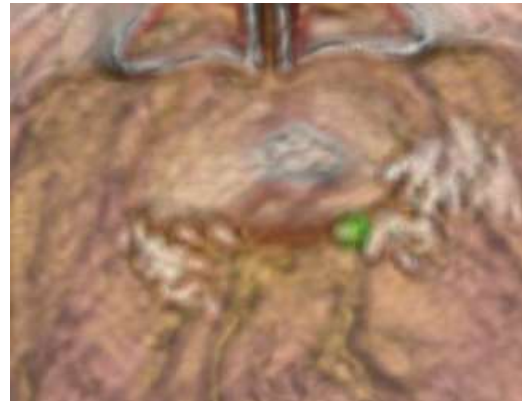
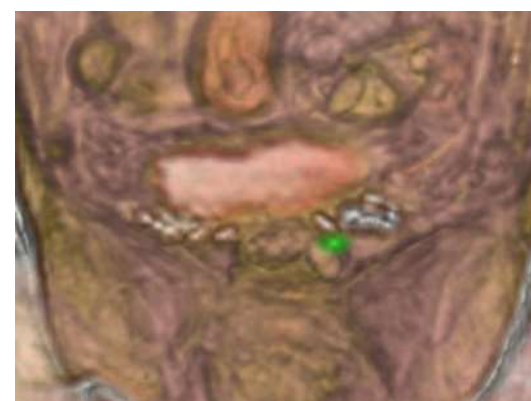
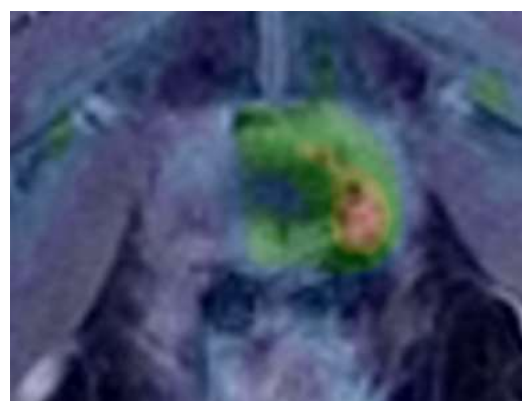
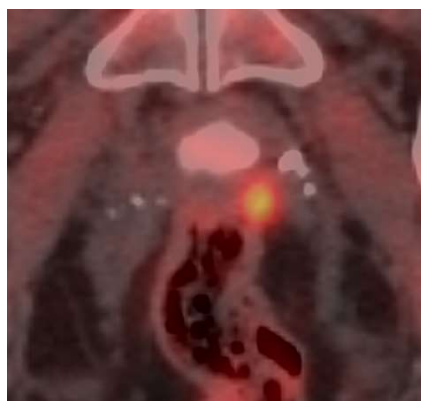
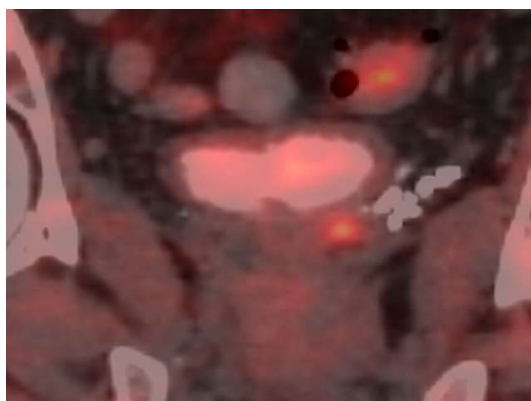
18F- FLUOROCOLINA



Prostatectomía hace 5 años. PSA: 0,23 ng/ml.

18F- FLUOROCOLINA

RECIDIVA EN LECHO QUIRURGICO

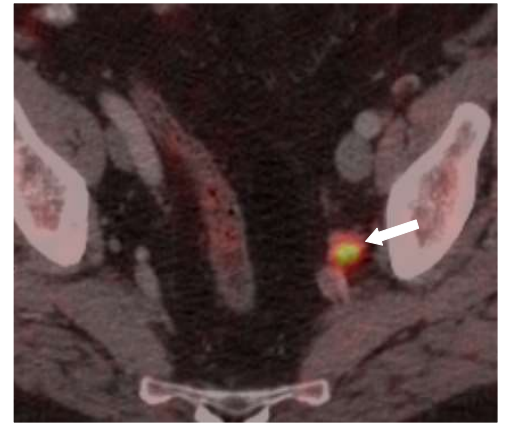
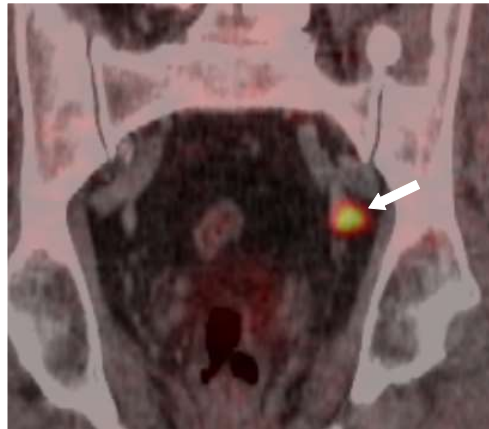


Prostatectomía hace 11 años. PSA: 2,3 ng/ml.
Gleason 7 (4+3)

Recidiva en cadena iliaca interna izquierda



18F- FLUOROCOLINA

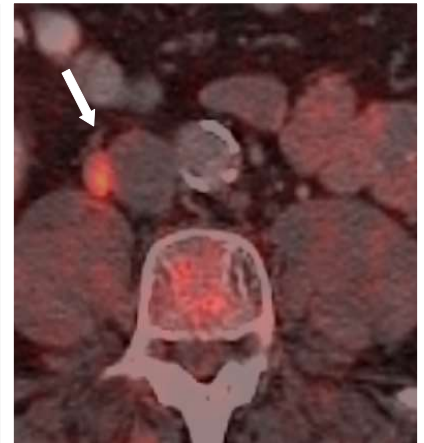
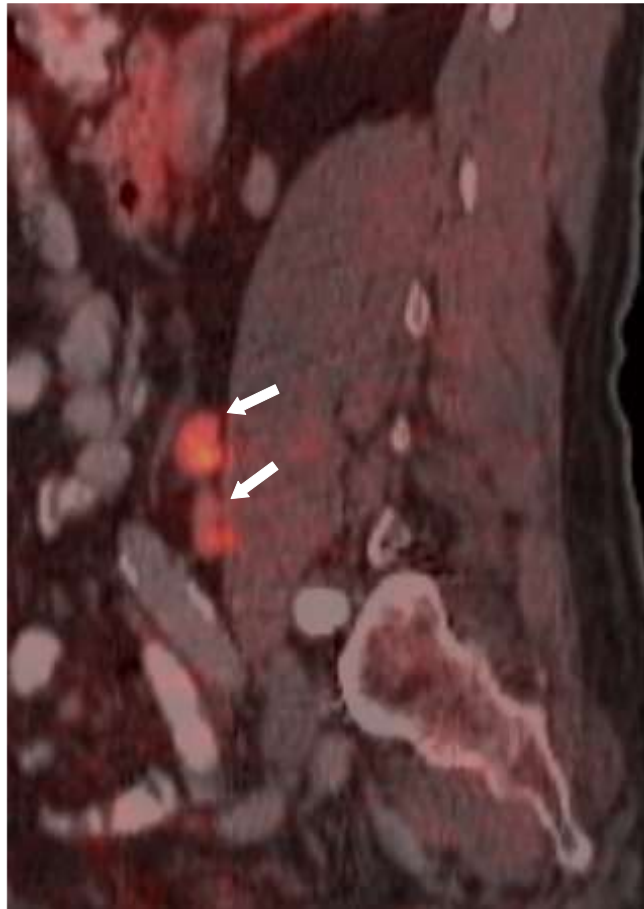


Prostatectomía hace 4 años. RT. PSA: 2 ng/ml.

Recidiva en adenopatías retroperitoneales

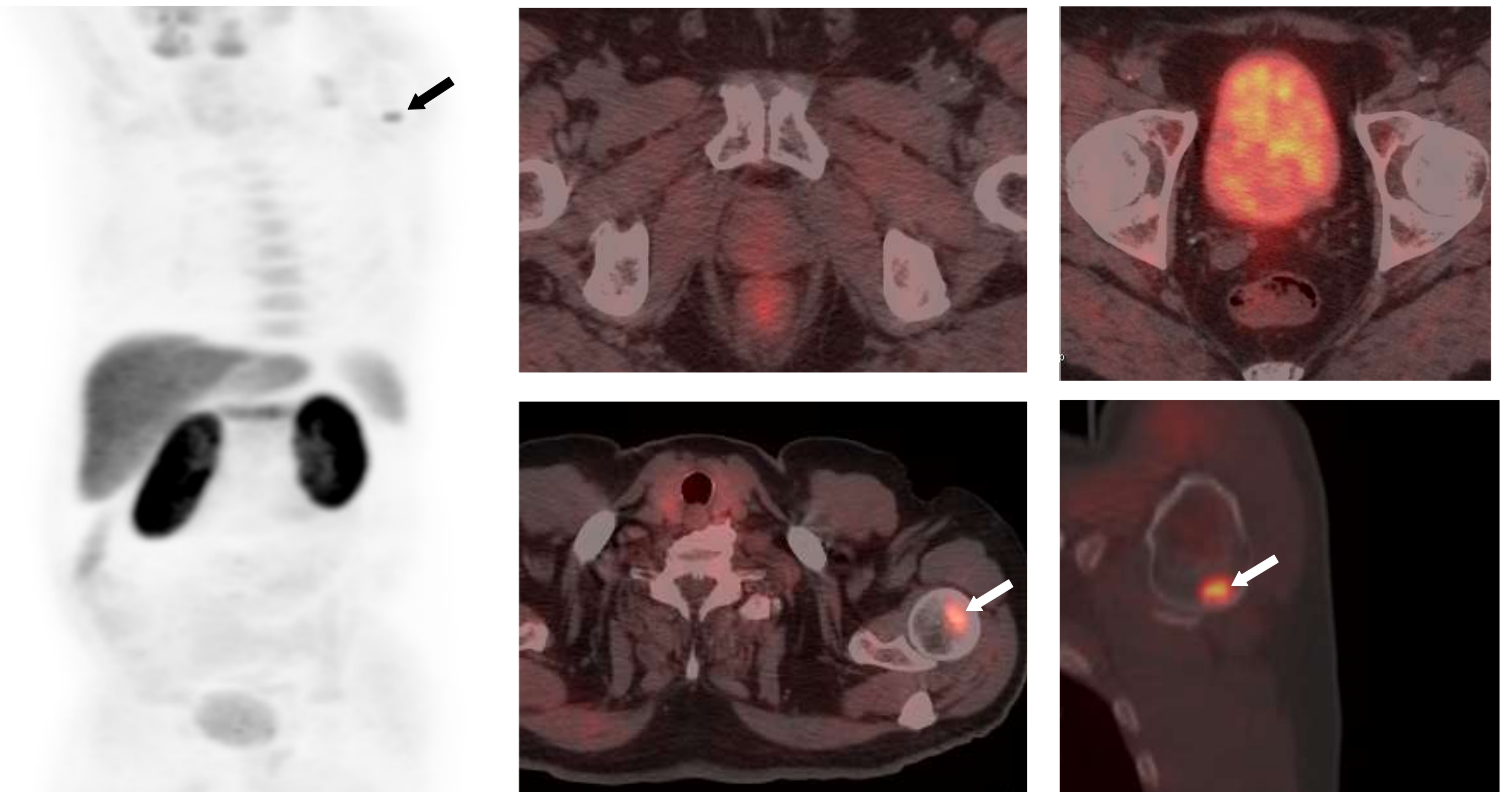


18F- FLUOROCOLINA



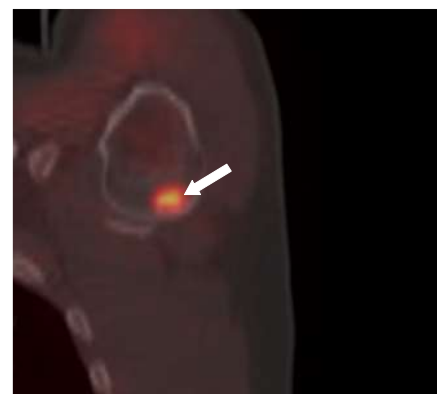
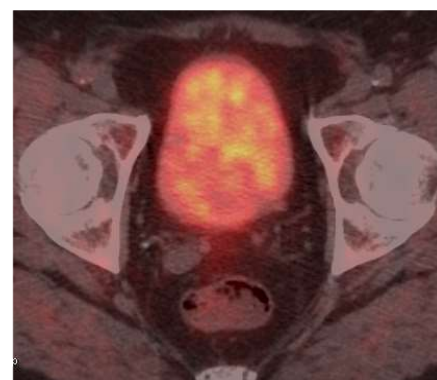
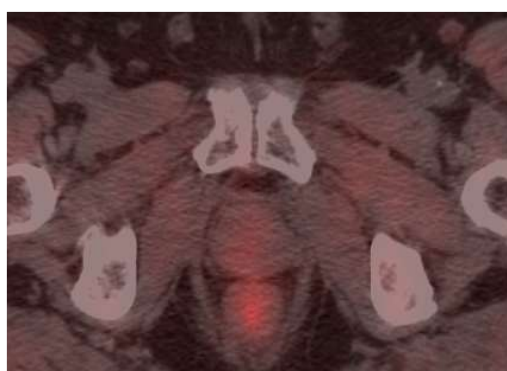
Gleason 7 (4+3). RT. PSA: 2,41 ng/ml.

Afectación metastásica en cabeza humeral izquierda



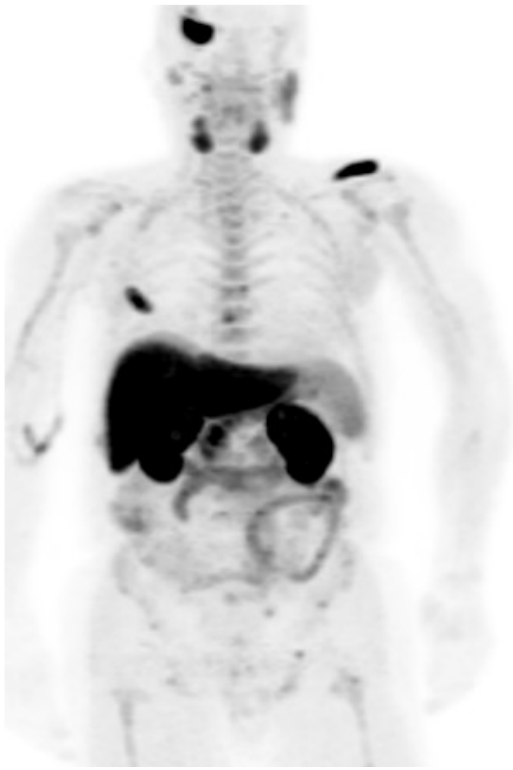
T3bN0M0. PSA 70 ng/ml. HT+RT hace 2 años PSA: 2,41 ng/ml.

Afectación metastásica en cabeza humeral izquierda

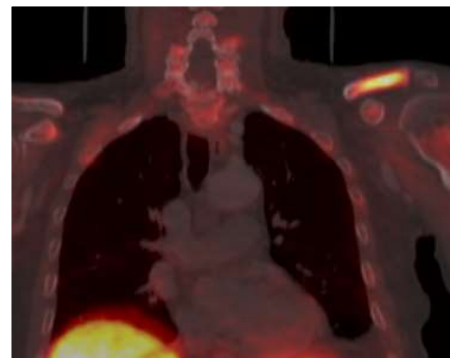
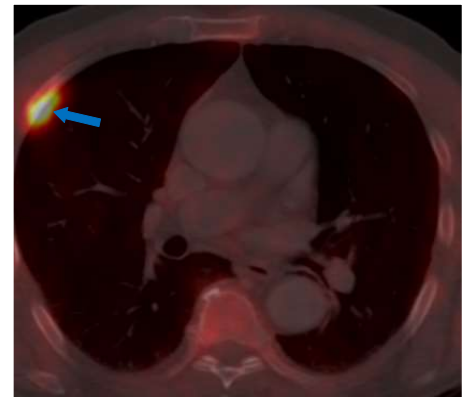
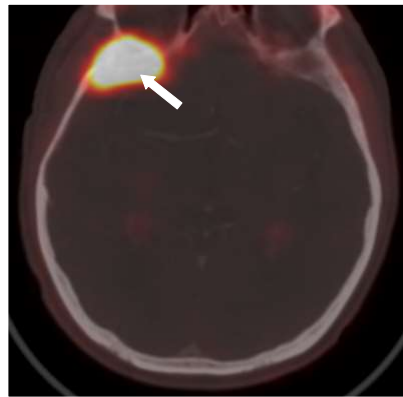


T3bN0M0. PSA 70 ng/ml. HT+RT hace 2 años PSA: 2,41 ng/ml.

Metástasis óseas múltiples

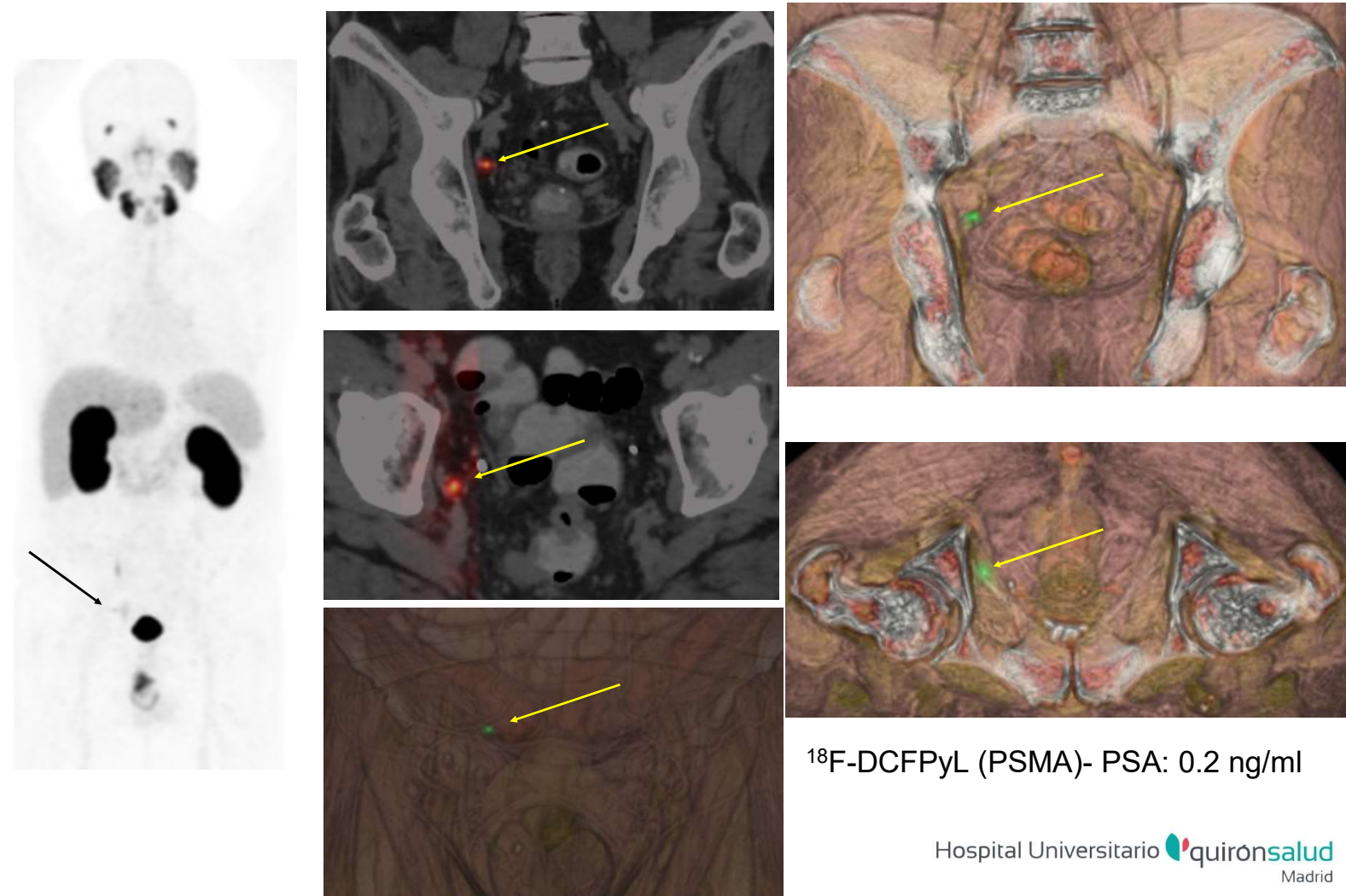


¹⁸F- FLUOROCOLINA



T3bN0M0. PSA 49 ng/ml. HT+RT hace 3 años. PSA: 3,71 ng/ml.

RECIDIVA CADENA ILIACA INTERNA

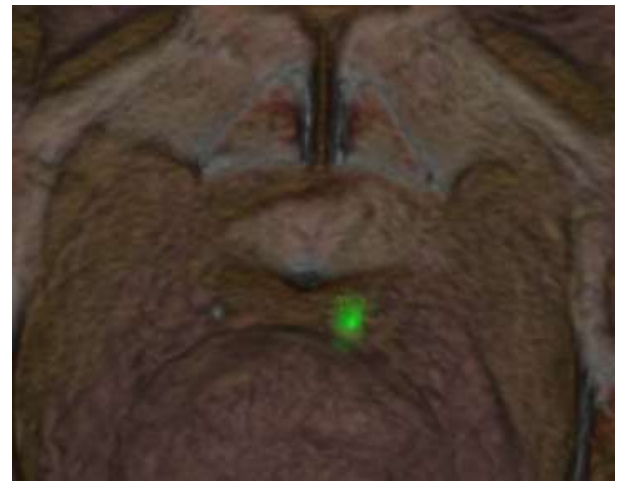
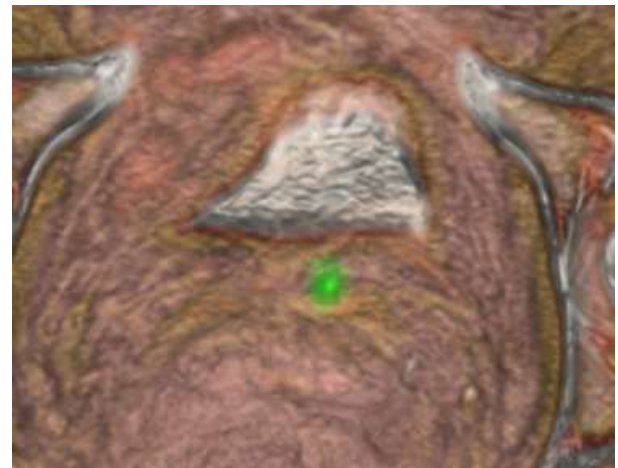
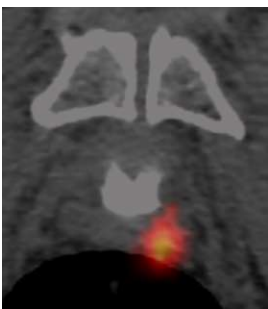
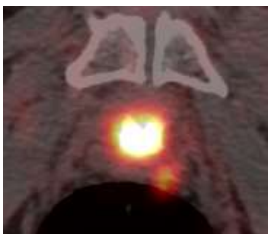
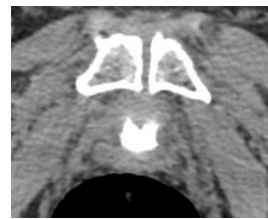


^{18}F -DCFPyL (PSMA)- PSA: 0.2 ng/ml

RECIDIVA EN LECHO QUIRURGICO



^{18}F -DCFPyL (PSMA)- PSA: 3.2 ng/ml





CONCLUSIONES

La imagen molecular PET con biomarcadores específicos en cáncer de próstata es una técnica de gran valor en el diagnóstico inicial en tumores de alto riesgo y en la detección de recidivas

Conjuntamente con la RM se convierte en la prueba de imagen avanzada de elección. Especial interés en guía de toma de biopsias y en la detección de recidivas

El biomarcador PET de mayor utilidad actual es el PSMA, que permite ser usado también en teragnosis si se marca con ^{177}Lu o ^{225}Ac

BIBLIOGRAFIA

Imaging Prostate Cancer: Clinical Utility of Prostate-Specific Membrane Antigen. Kuppermann D, Calais J, Marks LS. J Urol. 2022 Apr;207(4):769-778

Current state of prostate-specific membrane antigen PET/CT imaging-targeted biopsy techniques for detection of clinically significant prostate cancer. Ma L, Zhang WC, Hao YX. J Med Imaging Radiat Oncol. 2021 Dec 16

[(18)F]FMCH PET/CT biomarkers and similarity analysis to refine the definition of oligometastatic prostate cancer.

Sollini M, Bartoli F, Cavinato L, Ieva F, Ragni A, Marciano A, Zanca R, Galli L, Paiar F, Pasqualetti F, Erba PA. EJNMMI Res. 2021 Nov 27;11(1):119

Molecular Imaging in Primary Staging of Prostate Cancer Patients: Current Aspects and Future Trends.

Manafi-Farid R, Ranjbar S, Jamshidi Araghi Z, Pilz J, Schweighofer-Zwink G, Pirich C, Beheshti M. Cancers (Basel). 2021 Oct 26;13(21