

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

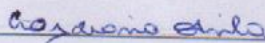
**“Relación del antígeno prostático y el SUV en la próstata obtenido mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones con Ga68-PSMA ligando en pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata con riesgo intermedio y alto según la clasificación de D’Amico”.**

Trabajo final de investigación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Nuclear para optar al grado y título de Especialidad en Medicina Nuclear.

**Fernando José Gómez Villalobos**

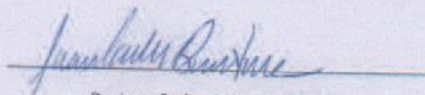
**2021**

"Este trabajo final de graduación fue aceptado por el Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Nuclear."



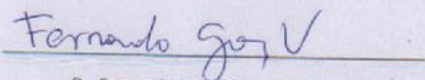
Dra. Lydiana Avila de Benedictis.

Directora del Programa de Postgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica.



Dr. Juan Carlos Quintana Fresno.

Jefe del Programa de Medicina Nuclear. Departamento de Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Tutor y lector.



Dr. Fernando José Gómez Villalobos.

Sustentante.

## Tabla de contenido

	Página
Hoja de aprobación.....	1
Tabla de contenidos.....	2
Índice de tablas.....	4
Índice de figuras.....	5
Índice de gráficos.....	6
Abreviaturas.....	7
Resumen.....	8
Abstract.....	9
Autorización para digitalización y comunicación.....	10
Introducción. Objetivos.....	11
Marco teórico.....	12
Introducción: embriología, anatomía e histología de la glándula prostática.....	12
Epidemiología del cáncer de próstata en Costa Rica.....	19
Historia natural del cáncer de próstata. Fisiopatología.....	24
Clasificación histológica del cáncer de próstata.....	26
Síntomas iniciales.....	30
Detección temprana.....	31
Métodos de imagen para la detección temprana del cáncer de próstata.....	33
Estratificación del riesgo en pacientes con cáncer de próstata.....	35
Tomografía por emisión de positrones.....	35
Materiales y métodos.....	42
Análisis estadístico.....	42

Resultados.....	43
Discusión.....	46
Limitaciones. Conclusiones.....	48
Recomendaciones.....	49
Bibliografía.....	50
Anexos.....	53

## Índice de tablas

	Página
Tabla 1: Principales genes implicados en las formas hereditarias de cáncer de próstata familiar.....	23
Tabla 2: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los carcinomas y tumores neuroendocrinos de próstata.....	26
Tabla 3: Criterios para el diagnóstico del adenocarcinoma.....	27
Tabla 4: grados del Gleason.....	28
Tabla 5: Categorías de síntomas urinarios bajos.....	31
Tabla 6: Extracto de las guías del NICE para reconocimiento y referencia de pacientes por sospecha de cáncer de próstata.....	32
Tabla 7: Condiciones benignas que ocasionan aumento del antígeno prostático.....	32
Tabla 8: Resumen de utilidad clínica, ventajas y desventajas de las modalidades de imagen del carcinoma prostático.....	34
Tabla 9: Clasificación de Riesgo para recurrencia bioquímica de D'Amico.....	35
Tabla 10: Sensibilidad y Especificidad de las diferentes modalidades de imagen para la detección de las metástasis nodales.....	40
Tabla 11: Sensibilidad y Especificidad de diferentes modalidades de imagen para la detección de metástasis ósea.....	41
Tabla 12: características clínicas y patológicas de la población.....	43
Tabla 13: correlación de Pearson. Relación entre el antígeno prostático y el SUV.....	44

## Índice de Figuras

	Páginas
Figura 1: esbozos gonadales de los genitales internos del embrión.....	12
Figura 2: modelos de inducción de gemación epitelial en el seno urogenital. A modelo de la andromedina y B modelo del músculo liso.....	15
Figura 3: zonas anatómicas de la próstata según McNeal.....	16
Figura 4: vistas axiales de la próstata en diferentes niveles.....	16
Figura 5: poblaciones celulares en la próstata.....	17
Figura 6: histología normal de la próstata.....	18
Figura 7: Grados en el cáncer de próstata.....	29
Figura 8: esquema del antígeno de membrana prostático específico.....	36
Figura 9: imagen de proyección máxima que demuestra la distribución fisiológica del Ga68-PSMA, con la mayor intensidad de captación en los riñones, y excreción en la vejiga y glándulas salivales.....	38

## Índice de Gráficos

	Páginas
Gráfico 1: Tendencia anual en Costa Rica de los tipos de cáncer con mayor incidencia en varones. Años 2000-2007 (tasas ajustadas por 100000 hombres).....	20
Gráfico 2: Mortalidad en Costa Rica por las neoplasias malignas más frecuentes por año en el período 2000-2010. Tasa ajustada por 100000 hombres.....	21
Gráfico 3: intervalo de probabilidad con un nivel de confianza para las medias de los 2 grupos de riesgo.....	44
Gráfico 4: dispersión de los valores de SUV y antígeno prostático.....	45

**Abreviaturas:**

APE: antígeno prostático específico.

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.

CT: Computed Tomography, tomografía computada.

Ga-68: galio 68.

F-18: flúor 18.

DOTATATE: DOTA<sup>0</sup>-Tirosina<sup>3</sup>-octreotate.

ISUP: International Society of Urological Pathology, sociedad internacional de patología urológica.

NaF: fluoruro de sodio.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence, instituto nacional para la salud y excelencia del cuidado.

OMS: organización mundial de la salud,

PET: Positron Emission Tomography, tomografía por emisión de positrones.

PET/CT: Positron Emission Tomography/Computed Tomography, tomografía por emisión de positrones/tomografía computada.

PSMA: Prostatic Specific Membrane Antigen, antígeno de membrana prostático específico.

RM: resonancia magnética.

RM mp: resonancia magnética multiparamétrica.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences, paquete estadístico para las ciencias sociales.

SUV: Standard Uptake Value, valor de captación estandarizado.

UC: universidad católica de Chile.

US: ultrasonido.



## Resumen

**Objetivo:** el propósito de este estudio es investigar la correlación entre la intensidad de la expresión del antígeno de membrana prostático específico (PSMA por sus siglas en inglés) en el tumor primario con el antígeno prostático y los grupos de riesgo intermedio y alto según la clasificación de D'Amico.

**Métodos:** se utilizó la información de un total de 54 pacientes que tenían el diagnóstico de cáncer de próstata y se les solicitó una tomografía con emisión de positrones con Galio 68-PSMA para estadiaje, se analizó la relación entre el valor del SUV máximo en el sitio primario, el valor del antígeno prostático específico (APE) y la clasificación de los grupos de riesgo intermedio y alto según la clasificación de D'Amico.

**Resultados:** la media del antígeno prostático en el en el grupo de riesgo intermedio fue de 9,1 vs 38,7 en el grupo de alto riesgo. El promedio del valor del SUV en el grupo de riesgo intermedio fue 3,98 y en el grupo de alto riesgo 10,11, con una diferencia estadística significativa ( $P < 0.0001$ ). La prueba de correlación de Pearson entre el antígeno prostático y el SUV demostró una correlación positiva estadísticamente significativa, con valor del coeficiente R moderado (0,483).

**Conclusiones:** en el presente estudio se demostró que tanto el valor del antígeno prostático y el riesgo según la clasificación de D'Amico se asocian con una mayor captación del radioligando en el sitio primario.

## Abstract

**Objective:** the main purpose of this project is to investigate the relationship between the PSMA (Prostatic Specific Membrane Antigen) expression in the primary tumor with the prostatic antigen, as well as the one related to the intermediate and high-risk groups according to the D'Amico classification.

**Methods:** the study considered the information gathered from a total of 54 patients who had a positive diagnosis of prostatic cancer. A Gallium 68 positron emission tomography was taken for staging. The relationship between the value of the SUV (standard uptake value) in the primary site, the value of the Specific Prostatic Antigen and the classification of the intermediate and high-risk groups according to the D'Amico classification were analyzed.

**Results:** in the intermediate-risk group, the mean of the prostatic antigen was 9,1 vs 38,7 in the high-risk group. The mean of the SUV in the intermediate-risk group was 3,98, vs 10,11 of the high-risk group, with a significant statistical difference ( $P < 0.0001$ ). The Pearson correlation test between the prostatic antigen and the SUV demonstrated a significant positive statistical correlation with a moderate value in the R coefficient (0,483).

**Conclusions:** this research project confirmed that the value of the prostatic antigen and the risk, according to the D'Amico classification, are correlated with the tracer accumulation in the primary tumor.



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Fernando Gómez Villalobos, con cédula de identidad 111180765, en mi condición de autor del TFG titulado 'Relación del antígeno prostático y el SUV en la próstata obtenido mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones con 68-6B ligando en pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata con riesgo intermedio y alto según la clasificación de D'Amico.' Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO [ ]

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Fernando Gómez Villalobos

Número de Carné: 991746 Número de cédula: 111180765

Correo Electrónico: fgv316@hotmail.com

Fecha: 03-02-21 Número de teléfono: 88887428

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr Juan Carlos Quintana

Fernando Gómez V
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **Introducción**

El aumento constante en la esperanza de vida de las personas es un factor importante por el cual actualmente las neoplasias se han convertido en un problema de salud pública prioritario.

En la población masculina una de las neoplasias que ha ido aumentando su incidencia y mortalidad es el cáncer de próstata, en parte debido a su poca sintomatología, a la comprensión incompleta de su historia natural y al desconocimiento de los procesos fisiopatológicos que conllevan a que algunos pacientes nunca presenten síntomas e incluso mueren por otras causas, mientras en otros se comporta agresivamente afectando su calidad y expectativa de vida.

Desde el descubrimiento de la molécula de antígeno de membrana prostático específico (PSMA por sus siglas en inglés) diferentes estudios han demostrado su utilidad en el abordaje diagnóstico y planificación de terapia de los pacientes con cáncer de próstata.

En Costa Rica a pesar de que el sistema público de salud carece de un servicio de tomografía por emisión de positrones, la Universidad de Costa Rica inició la construcción y adquisición de un ciclotrón y un escáner PET/CT en el año 2018, esto representa la oportunidad que en el futuro esta técnica diagnóstica este disponible para la población de nuestro país.

## **Objetivos**

Objetivo primario: Demostrar la relación entre el valor del antígeno prostático y el SUV de la próstata en pacientes con cáncer de próstata.

Objetivo secundario: Establecer si existe relación entre los riesgos intermedio y alto de acuerdo con la clasificación de D'Amico y el SUV de la próstata en pacientes con cáncer de próstata.

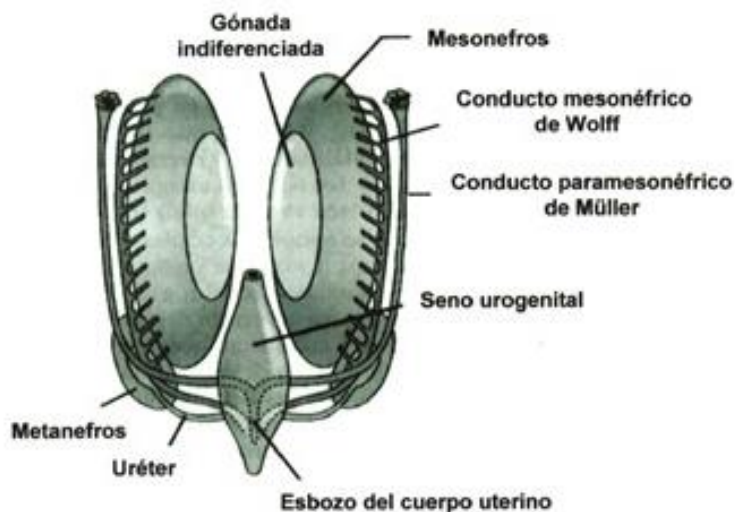
## Marco Teórico

### Introducción: embriología, anatomía e histología de la glándula prostática

La próstata humana es un órgano del tamaño de una nuez ubicada en la base de la vejiga urinaria. En ella se originan tres causas mayores de morbilidad: hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y prostatitis. Las primeras ilustraciones anatómicas fueron publicadas en la mitad del siglo 16 cuando Andreas Vesalius en 1543 publicó sus observaciones de las glándulas accesorias masculinas. La relación entre la función prostática y testicular también ha sido conocida antiguamente. <sup>21</sup>

A pesar de que el sexo del embrión queda determinado en el momento de la unión del óvulo materno con el espermatozoide paterno, existe un período de aproximadamente 5 semanas en el ser humano (o sea hasta 7 semanas después de la fecha de última menstruación de la madre) durante el cual es imposible distinguir un individuo de sexo masculino de uno de sexo femenino por sus características anatómicas o histológicas. <sup>21</sup>

Figura 1: esbozos gonadales de los genitales internos del embrión. Fuente: 21.



Los aparatos urinario y genital se desarrollan a partir de los gononefrotomos (figura 1), estructuras pares que se forman en el mesodermo intermedio, a ambos lados de la línea media. El origen común de ambos aparatos explica la existencia de alteraciones que comprometen en algunos casos tanto al desarrollo sexual como al del sistema urinario. Del gononefrotomo,

sólo el mesonefros interviene en el desarrollo de estructuras del sistema genital. El mesodermo, recubierto por el epitelio celómico, hace protrusión en la cavidad celómica del embrión formando las crestas urogenitales, que ulteriormente se dividen en crestas gonadales, medialmente, y crestas urinarias, lateralmente. Durante el período indiferenciado, estos esbozos de las futuras gónadas son bipotenciales, es decir que podrán evolucionar hacia testículos o hacia ovarios según la constitución genética del individuo. Las células germinales se originan en tejidos extraembrionarios, en el saco vitelino, migrando entre la 5ª y 6ª semanas hacia las crestas gonadales. <sup>21</sup>

En el mesonefros, existe además una estructura tubular que corre en sentido longitudinal al eje mayor del gononefrotomo: el conducto mesonéfrico de Wolff. Una invaginación del epitelio celómico sobre el borde lateral de cada cresta gonadal da origen al conducto paramesonéfrico de Müller, que queda incluido en el mesodermo mesonéfrico. Estos dos pares de conductos constituyen los esbozos de los genitales internos. A diferencia de los esbozos gonadales, los conductos de Wolff y de Müller son unipo-tenciales. <sup>21</sup>

En los humanos los conductos de Wolff inician su desarrollo a los 25-30 días después de la concepción. Estos conductos inicialmente actúan como canales excretores para los mesonefros que cumplen la función de los riñones en el embrión tempranamente. Al momento que el embrión alcanza los 4-5 mm los conductos se elongan y se forma su lumen para unir el intestino medio (que caudalmente se convierte en cloaca) con los mesonefros y las gónadas. <sup>1</sup>

Los conductos mullerianos se desarrollan posteriormente que los de Wolff, durante la semana 6 de gestación se forma una hendidura con células epiteliales entre las gónadas y los mesonefros de la cresta urogenital. Esta hendidura se cierra para formar un conducto que cursa paralelo a los conductos de Wolff. Para la semana 8 los conductos de Muller forman el tubérculo de Muller. <sup>1</sup>

El seno urogenital inicia su desarrollo cuando el embrión mide cerca de 7-9 mm por la formación del septo uro-rectal que divide la cloaca en recto y el seno urogenital. La parte superior del seno forma la uretra, mientras que la parte inferior del tubérculo mulleriano forma la vagina en la mujer y la uretra peniana en el hombre. <sup>1</sup>

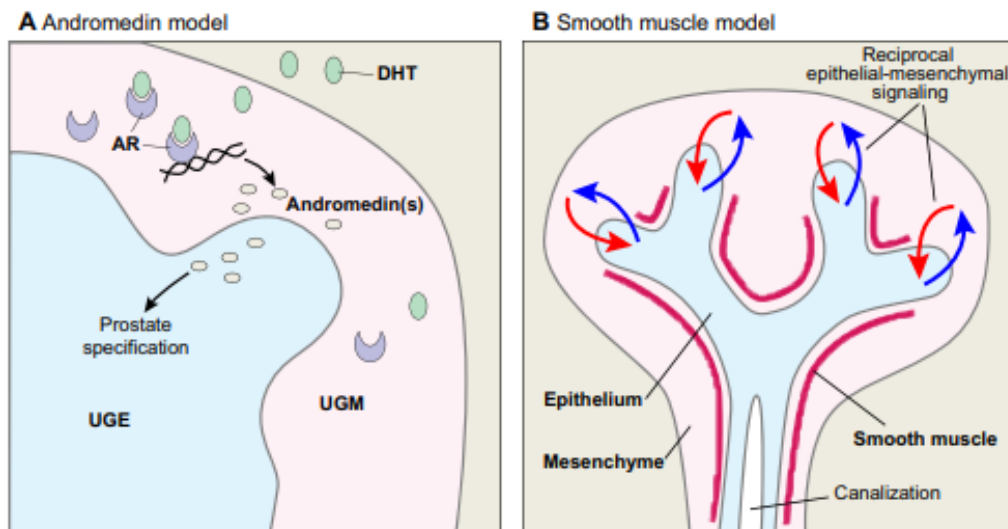
El proceso de diferenciación sexual se determina bajo la influencia de los andrógenos producidos en los testículos fetales. En ausencia de estas hormonas o de los receptores apropiados, el feto desarrollará un fenotipo femenino. En el varón la diferenciación consiste en un proceso asimétrico que comprende la regresión del sistema mulleriano influenciado por la hormona antimulleriana expresada en las células de Sertoli y la estabilización de los conductos de Wolff gracias a los andrógenos.<sup>21</sup>

La segunda parte de la diferenciación sexual masculina ocurre bajo la influencia de la testosterona producida por las células de Leydig en los testículos fetales<sup>26</sup> que inicia cerca de la semana 9 de gestación, una vez que la testosterona llega al seno urogenital se convierte en un metabolito más potente, la dihidrotestorona, por la enzima dihidrotestosterona.<sup>25</sup>

Estos cambios afectan los túbulos que conectan los testículos con los mesonefros para formar el epidídimo y los conductos deferentes. El estímulo androgénico también actúa para masculinizar el seno urogenital y los genitales externos. Este proceso incluye la formación de la próstata y el utrículo prostático, el cierre de los labios escrotales y la formación del pene.<sup>21</sup>

La próstata rudimentaria inicia a visualizarse cuando el embrión mide 50 mm. En el seno urogenital se forman brotes epiteliales desde sus paredes laterales cerca del sitio del tubérculo mulleriano. El órgano desarrolla su estroma conteniendo una gran proporción de músculo liso mientras los ductos y acinos están delineados por una capa basal plana y una capa luminal columnar alta secretora. Las células se diferencian morfológica e inmunohistoquímicamente (queratina 5/14 en células basales y 8/18 en células lumbinales).<sup>21</sup>

Figura 2: modelos de inducción de gemación epitelial en el seno urogenital. A modelo de la andromedina y B modelo del músculo liso. Fuente: 25.



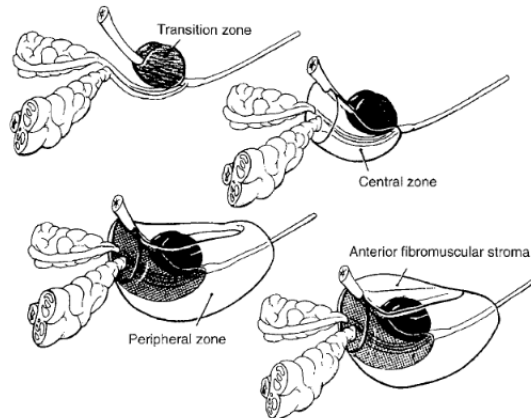
Existen 2 teorías del porqué ocurren la formación de yemas en el seno urogenital. El primer modelo, la hipótesis de la andromedina, propone que al activarse los receptores de andrógenos se sobreexpresa un factor de señalización llamado andromedina que actúa en el epitelio urogenital para mediar la formación de la próstata y regular su crecimiento. La otra hipótesis, la del músculo liso, propone que la señalización de los andrógenos actúa indirectamente al favorecer la diferenciación del músculo liso que forma una barrera entre el mesénquima y el seno urogenital, bloqueando posteriormente su diferenciación la formación de brotes/yemas epiteliales. Estos 2 modelos podrían sinergizar, coexistir y no son necesariamente excluyentes.<sup>25</sup>

Una vez formada, normalmente la próstata se encuentra en la pelvis por debajo de la vejiga urinaria y anterior al recto. Su base colinda con el cuello vesical mientras el ápex se dirige hacia el diafragma urogenital. La fascia de Denonvilliers, una capa muy delgada de tejido conectivo separa la próstata y las vesículas seminales del recto posteriormente. La uretra prostática la atraviesa desde la base hasta el ápex, con un trayecto levemente curvo.<sup>10</sup>

Históricamente a pesar de que no se delimitan anatómicamente, la próstata se ha dividido en los lóbulos derecho, izquierdo y medio. Más recientemente McNeal definió 4 zonas que contienen en diferente proporción tejido glandular: zona periférica (70%), zona central (20-25%), zona de transición (5-10%) y zona fibromuscular (0%) (figura 1).<sup>10</sup> Las neoplasias prostáticas se originan en un 25 % en la zona de transición, 5% en la zona central y 70% en la periférica.<sup>27</sup>

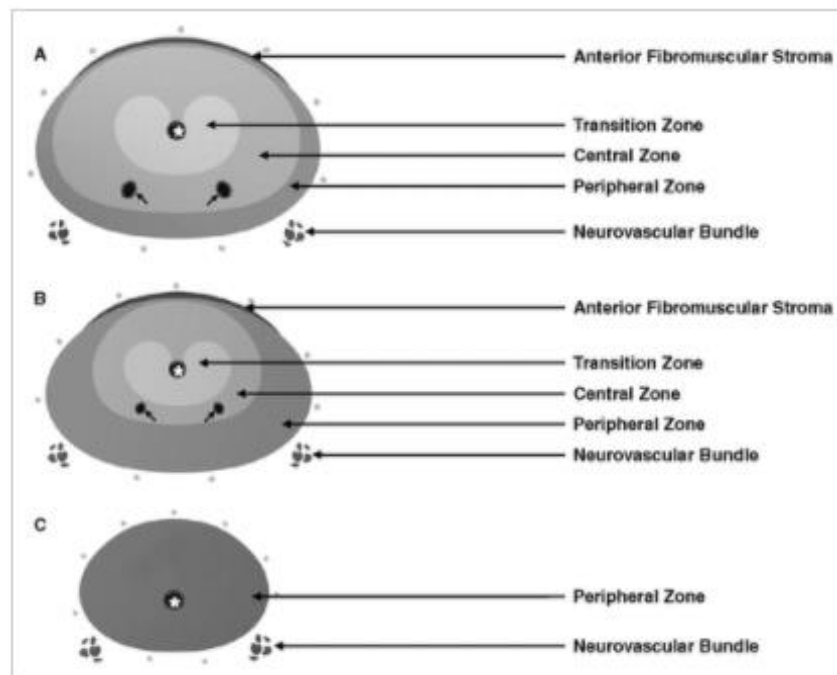


Figura 3: zonas anatómicas de la próstata según McNeal. Fuente: 10



Los conductos eyaculadores atraviesan la zona central por donde transcurre el líquido seminal hacia la uretra. Los paquetes neurovasculares se ubican postero-lateralmente y a ambos lados en el eje de las 5 y las 7 horas.<sup>27</sup>

Figura 4: vistas axiales de la próstata en diferentes niveles: A-cerca del nivel de la base, B- porción media, C-ápice. El asterisco indica la uretra y las flechas cortas indican los conductos eyaculadores.<sup>27</sup>



Histológicamente la próstata está compuesta por estructuras glandulares y no glandulares rodeadas por una misma cápsula compuesta de tejido fibroso, sin embargo, no hay un verdadero consenso de considerarla una verdadera cápsula debido a que algunos estudios patológicos muestran que en realidad este tejido fibromuscular es inseparable del estroma, desde la periferia se originan bandas de este tejido que separan cerca de 50 lobulillos que desembocan en 20-30 conductillos tubuloalveolares. 2 capas de células, una luminal columnar secretora y una basal delinear las glándulas y ductos. Esta cápsula no está presente en el ápex (zona de transición con el esfínter externo) ni en el base (zona de transición con el músculo detrusor de la vejiga). El lumen frecuentemente contiene concreciones eosinofílicas denominados amiláceos, son más frecuentes en hombres de edad avanzada.<sup>10</sup>

Además de las células epiteliales y tejido conectivo previamente mencionado, la próstata también está compuesta por células epiteliales intermedias y neuroendocrinas. Dentro del tejido conectivo que forma parte del estroma, hay que agregar células musculares lisas, neuronas y células endoteliales.<sup>25</sup>

Figura 5: poblaciones celulares en la próstata. Fuente: 25.

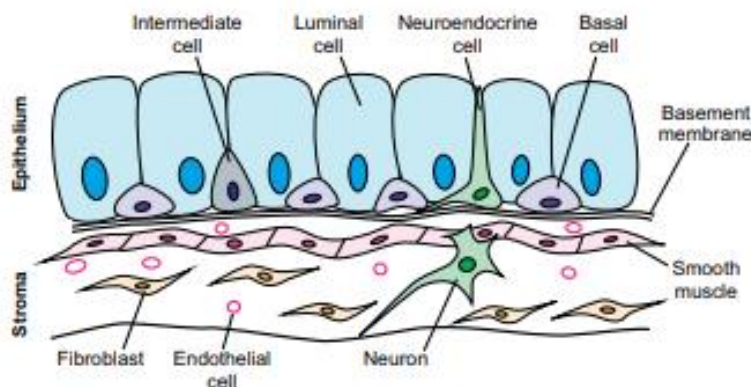


Figura 6: histología normal de la próstata. Fuente: 2.

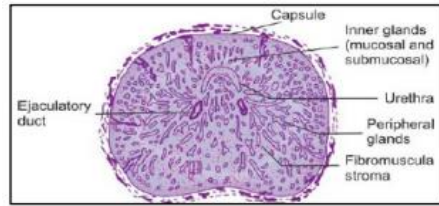


Figure 1. Structure of Prostate Gland

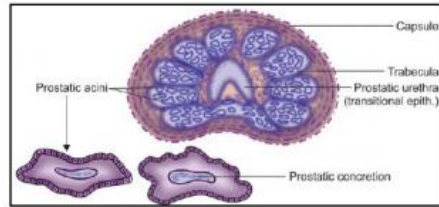
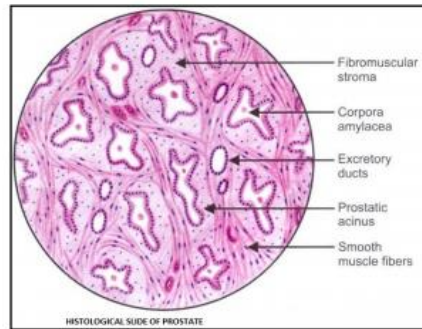


Figure 2. Sectional Anatomy of Prostate Gland



HISTOLOGICAL SLIDE OF PROSTATE

## **Epidemiología del cáncer de próstata en Costa Rica**

De acuerdo con el “Manual de normas para el tratamiento del cáncer en Costa Rica” publicado en el 2014, el cáncer es uno de los problemas de Salud Pública más importantes en la actualidad. Según el Registro Nacional de Tumores de Costa Rica actualmente se diagnostican más de 7500 nuevos casos cada año.<sup>20</sup>

En relación con la mortalidad, el grupo de las neoplasias malignas ocupa el segundo lugar por todas las causas de muerte, solo superado por las enfermedades del sistema circulatorio. El cáncer ocasiona más del 20% de todas las muertes.<sup>20</sup>

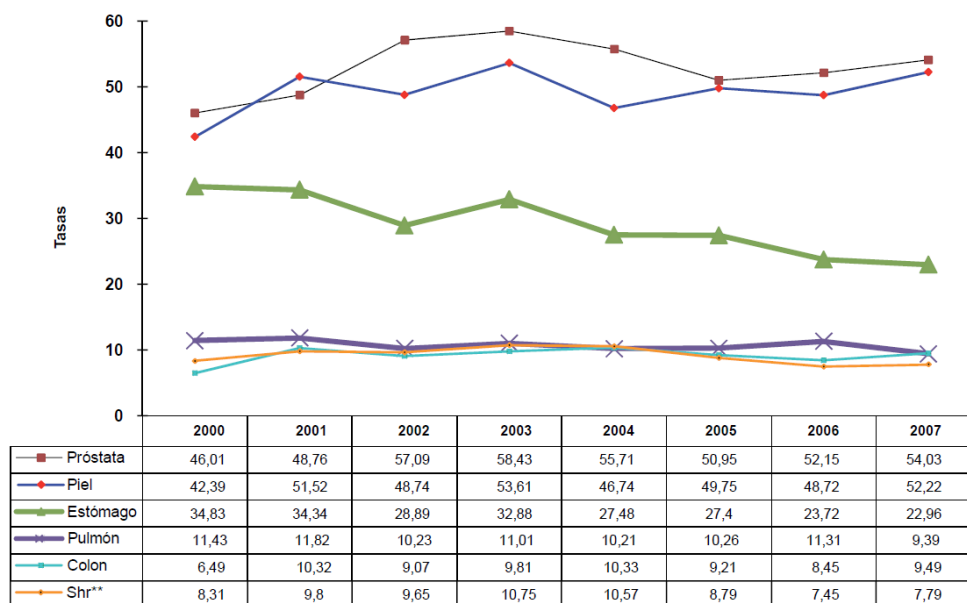
El cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en los hombres en todo el mundo, superado solo por el cáncer de pulmón.<sup>3</sup>

En la década de los noventa en Costa Rica en los hombres las neoplasias malignas más frecuentes eran el cáncer piel y de estómago. Sin embargo, en esta misma década el cáncer de próstata experimentó un incremento importante, presentando el mayor crecimiento en sus tasas ajustadas de incidencia al pasar de 17,86 en 1990 a 46,10 en el año 2000 (un incremento porcentual en la tasa de más de 150%).<sup>20</sup>

La tendencia actual ubica el cáncer de próstata en el primer lugar de incidencia en los hombres, seguido por el cáncer de piel y en tercer lugar el de estómago. El cuarto y el quinto lugar le corresponde al cáncer de pulmón y de colon (gráfico 1).<sup>20</sup>

Sin embargo, se observan variaciones interanuales, según información recopilada en la página electrónica del Ministerio de Salud de Costa Rica, en el 2014 en la población masculina se diagnosticaron 4850 neoplasias malignas, en el primer lugar se encontró el cáncer de piel con 1399 casos para una tasa de 58,04 por 100000 habitantes y en el segundo lugar el cáncer de próstata con 1005 casos para una tasa de 41,70 por 100000 habitantes.<sup>18</sup>

Gráfico 1: Tendencia anual en Costa Rica de los tipos de cáncer con mayor incidencia en varones. Años 2000-2007 (tasas ajustadas por 100000 hombres). Fuente: 3.

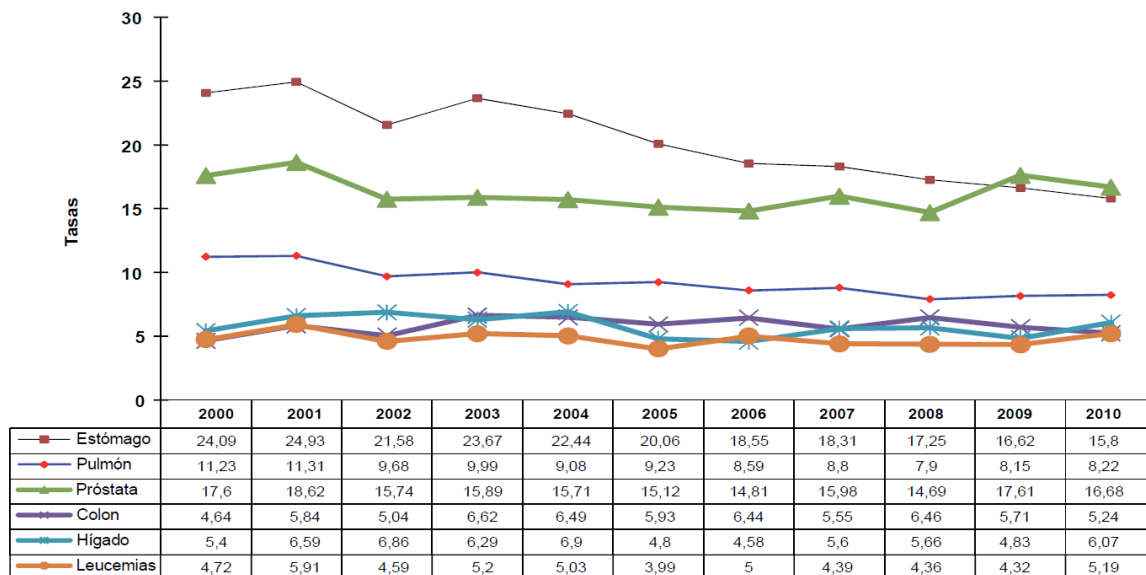


Shr sistema hematopoyético-reticuloendotelia.

Según la OMS, Costa Rica se encuentra dentro de los países con alta tasa de mortalidad por cáncer de próstata, ubicándose en la posición 24 de un total de 170 países. <sup>3</sup>

Al analizar la tendencia histórica en la mortalidad por tipo de cáncer en personas del sexo masculino, en el período del 2000 al 2010 el cáncer de estómago tradicionalmente ha ocupado el primer lugar, sin embargo, el cáncer de próstata ha presentado un incremento notorio incluso ocupando en ocasiones el primer lugar. (gráfico 2). <sup>3</sup>

Gráfico 2: Mortalidad en Costa Rica por las neoplasias malignas más frecuentes por año en el período 2000-2010. Tasa ajustada por 100000 hombres. Fuente: 3.



### Factores de riesgo asociados al cáncer de próstata.

Dentro de los factores de riesgo involucrados con el cáncer de próstata, se incluyen:

#### Factores probables:

Edad, historia familiar, herencia, raza negra, factores hormonales. <sup>3</sup>

#### Factores posibles:

Dieta: alto consumo calórico y de proteínas. <sup>3</sup>

#### Edad:

Es uno de los principales factores de riesgo. Antes de los 45 años se diagnostican menos del 0,6% de todos los casos, y a partir de los 65 años, entre el 62-85%. En estudios en Estados Unidos el riesgo de desarrollar cáncer de próstata entre el nacimiento y los 39 años es 0,01 (un caso por cada 10002 hombres), entre los 40 y 59 años es de 2,43 (un caso por cada 41 hombres), entre los 60 y 69 años es de 6,42 (un caso por cada 16 hombres) y en mayores de 70 años es de 12,49 (un caso por cada 8 hombres). <sup>8</sup>

### Factores étnicos y geográficos:

Las tasas de incidencia en América son las más altas en comparación con el resto de los continentes, mientras Asia es el continente que presenta las tasas de incidencia más bajas de todo el mundo. <sup>8</sup>

Desde el punto de vista racial entre los afroamericanos de Estados Unidos, Trinidad y Tobago, Martinica y Jamaica la tasa llega a superar los 270 nuevos casos por 100000 hombres/año, en comparación con otras áreas que presentan menor cantidad de personas de etnia negra, como por ejemplo Europa con una tasa de 93,4 por 100000 varones. <sup>8</sup>

Las personas de raza negra son más propensas en ser diagnosticadas con cáncer de próstata y morir en comparación con las personas de raza blanca. Dentro de las razones de esto se incluyen diferencias en la biología del tumor y el acceso a la atención médica. <sup>9</sup>

### Factores genéticos, familiares y hereditarios:

Así como la gran mayoría de las otras neoplasias el cáncer de próstata es una enfermedad genética ocasionada por acumulaciones de mutaciones cromosómicas, generadas por la selección clonal de células de comportamiento agresivo. En la gran mayoría de casos, las mutaciones son somáticas y únicamente se encuentran en las células tumorales del epitelio prostático. Cuando algunas mutaciones están presentes en las células germinales se transmiten de generación en generación y están presentes en todas las células del organismo, incluyendo lógicamente las prostáticas. Estas mutaciones germinales dan lugar a los síndromes familiares de cáncer prostático, que constituyen entre el 13 y el 26% del total de estos tumores. En la mayoría de estos síndromes las mutaciones son alélicas y de baja penetrancia, pero en el 5% las mutaciones son de alta penetrancia y se transmiten de forma autosómica dominante, siguiendo los patrones clásicos de la herencia mendeliana ([tabla 1](#)). Estas mutaciones de alta penetrancia dan lugar a las formas hereditarias en sentido estricto de cáncer prostático. <sup>8</sup>

Clínicamente, los síndromes familiares de cáncer de próstata se presentan en edades más tempranas que los esporádicos, representando el 43% de los menores de 70 años y solo el 9% de los diagnosticados a los 85 años. La variedad familiar hereditaria se diagnostica antes de los 55 años, y aunque algunas subvariedades se asocian a una mayor agresividad biológica,

en su conjunto no está suficientemente demostrado que tengan peor pronóstico que las formas esporádicas. Otra característica clínica de los cánceres de próstata familiares es la coexistencia de dos o más casos en familiares de primer y segundo grado. El riesgo incrementa según el número de familiares enfermos. De esta forma, para un miembro familiar afectado el riesgo relativo es 2, si existen dos miembros familiares enfermos el riesgo relativo es 5, y en el caso de tres familiares afectados el riesgo relativo es 11.<sup>8</sup>

En la forma hereditaria con herencia autosómica dominante existe la modalidad ligada al sexo, en la que las mujeres son portadoras y la transmiten a sus hijos. Esta modalidad probablemente subestima los casos reales existentes, ya que la enfermedad salta una o más generaciones.<sup>8</sup>

Tabla 1: Principales genes implicados en las formas hereditarias de cáncer de próstata familiar. Fuente: 8.

Localización cromosómica	Gen	Características
1q24-25	HPC1	Herencia autosómica dominante. Asociado con tumores cerebrales
1q42-43	PCaP	Herencia autosómica dominante
Xp11	-	Herencia ligada al sexo
Xp27-28	HPCX	Herencia ligada al sexo
17p11	HPC2	
20q13	HPC20	
5q31-33		Formas clínico-evolutivas muy agresivas
7q32		
19q12-13		
1p36	CAPB	Asociada con tumores cerebrales
10q25	PRCA1	
8p22-23	PG1/MSR1	
17q24	ELAC2	
16q23		
8q24(región 1)		Formas clínico-evolutivas muy agresivas. Asociación a cánceres colorrectales, mama, ovario y vejiga urinaria
8q24(región 2)		
8q24(región 3)		
2p15;3p12;6q25		
7p21;10q11;10q26		
11q13;17q12		
17q21;13q12-13	BRCA1; BRCA2	Cánceres de mama y ovario hereditario

Algunas familias con cáncer prostático también presentan mayor riesgo de padecer otras neoplasias (mama, ovario, cerebro, etc.), debido a la coexistencia de mutaciones en las células germinales que dan lugar a diversas neoplasias.<sup>8</sup>

### Factores Hormonales

Los andrógenos influyen en el desarrollo, maduración y crecimiento de la próstata y afectan tanto a la proliferación como a la diferenciación de su epitelio. La testosterona, principal



andrógeno circulante, y la dihidrotestosterona, principal andrógeno tisular, son los dos más importantes.<sup>8</sup>

### **Historia natural del cáncer de próstata**

El entendimiento de la historia natural del cáncer de próstata es incompleto. Esto en parte debido a que la enfermedad es heterogénea tanto en morfología como en comportamiento clínico. Estudios aleatorizados en personas estadounidenses mayores de 50 años han demostrado evidencia histológica de cáncer de próstata en un tercio de los varones muestreados, sin embargo, la mayoría permanece silente. Parece que se requieren múltiples cambios genéticos para que el cáncer presente agresividad.<sup>5</sup>

### **Fisiopatología del cáncer de próstata.**

Casi la totalidad de las neoplasias prostáticas son adenocarcinomas. Cerca de un 4% de los casos exhiben morfología de células transicionales, pudiendo originarse de la uretra prostática. Pocos casos provienen de células neuroendocrinas, que se cree se originan de células madre neuroendocrinas prostáticas o de un proceso mutacional aberrante.<sup>5</sup>

Como se detalló en la parte de anatomía, en el adulto joven la zona de transición constituye cerca del 5-10% del tejido prostático, la zona central conforma cerca del 20-25% y la zona periférica conforma cerca del 70-75% de la estructura normal en el adulto. El estroma anterior fibromuscular no posee glándulas y constituye un tercio del tejido.<sup>5</sup>

La hiperplasia prostática benigna se desarrolla usualmente en la zona de transición, mientras un 70% de los tumores malignos de próstata inician en la zona periférica, 10-15% en la zona de transición y 15-20% en la zona central, aunque frecuentemente las neoplasias son multifocales. Debido a que las neoplasias multicéntricas pueden presentar diferentes características histológicas, no es posible estar totalmente seguros del estatus glandular hasta que la próstata sea removida y analizada en su totalidad.<sup>5</sup>

### **Mecanismos involucrados en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata.**

La testosterona es el andrógeno circulante principal en el hombre. En la próstata y en otros órganos, la testosterona funciona como una prohormona, se convierte en dihidrotestosterona en el estroma prostático y en las células basales por la 5 alfa reductasa, una enzima intracelular presente en la próstata, piel y el hígado. A nivel sérico, la relación entre la

testosterona y la dihidrotestosterona es de aproximadamente 10:1. Esta relación es inversa en la próstata.<sup>5</sup>

La dihidrotestosterona es el andrógeno prostático primario y juega un rol esencial en el desarrollo y crecimiento prostático, tiene 10 veces mayor afinidad por el receptor androgénico que la testosterona. Ésta hormona presenta funciones diferentes de acuerdo con el estado de desarrollo del individuo. Durante la etapa embrionaria juega un factor determinante en la diferenciación normal de los genitales externos y la próstata. Posteriormente es responsable del vello facial, el acné, la calvicie masculina y el crecimiento prostático.<sup>5</sup>

Actualmente se conocen 3 isoformas de la 5 alfa reductasa codificados por genes independientes. La isoforma tipo 1 es la que predomina en el tejido extraprostático (ejemplo: piel no genital, hígado y ciertas áreas del cerebro) y está presente durante toda la vida. Esta isoforma también es expresada en el epitelio prostático y en la piel del prepucio, su expresión esta incrementada en las células cancerígenas y disminuida en el tejido prostático benigno.<sup>5</sup>

La isoforma tipo 2 es prevalente en la próstata, pero también es producida en las vesículas seminales y en el epidídimo, así como en la piel genital fetal. Recientemente una isoforma tipo 3 se ha descubierto específicamente en las células prostáticas hormono-refractarias con poco o ninguna expresión en los órganos normales. Aparentemente juega un rol en el crecimiento y progresión de los carcinomas hormono-refractarios.<sup>5</sup>

El desarrollo y progresión del carcinoma prostático es un proceso complejo, comprende las interacciones entre las señalizaciones mediadas por la 5 alfa reductasa y el receptor de la tirosina quinasa, estas señales activan reguladores del ciclo celular, angiogénicos, metastásicos, apoptóticos y de supervivencia. La evidencia sugiere que entre los procesos que explican esta relación se incluyen cambios en la expresión de correguladores de la 5 alfa reductasa y mutaciones de la enzima que permitan la activación de su receptor por otros ligandos aparte de la testosterona y la dehidroepiandrosterona.<sup>5</sup>

### Clasificación Histológica de las neoplasias prostáticas.

Las neoplasias prostáticas se pueden dividir en 2 grandes grupos, neoplasias glandulares y neoplasias neuroendocrinas (tabla 2):

Tabla 2: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los carcinomas y tumores neuroendocrinos de próstata. Fuente 12.

<b>Neoplasias Glandulares:</b>	<b>Tumores Neuroendocrinos:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma Acinar</li> <li>a. Atrófico</li> <li>b. Pseudohiperplásico</li> <li>c. Microcístico</li> <li>d. Glándulas espumosas</li> <li>e. Mucinoso (coloide)</li> <li>f. Células en anillo de sello</li> <li>g. Células gigantes pleomórfica</li> <li>h. Sarcomatoide</li> <li>• Carcinoma intraductal</li> <li>• Adenocarcinoma ductal</li> <li>• Carcinoma uroepitelial</li> <li>• Neoplasia escamosa</li> <li>• Carcinoma adenoescamosa</li> <li>• Carcinoma de células escamosas</li> <li>• Carcinoma de células basales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina</li> <li>• Tumor neuroendocrino bien diferenciado</li> <li>• Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas</li> <li>• Carcinoma neuroendocrino de células grandes</li> </ul>

Adicional a estos tipos histológicos, hay otros más raros como los mesenquimales (sarcomas) y hematolinfoides (linfomas).<sup>12</sup>

La clasificación del 2004 precede a la clasificación actual del 2016. Las principales diferencias entre la clasificación actual y la previa son las siguientes: 1-el estadiaje de

Gleason es modificado para mejorar la exactitud del desenlace clínico, 2-el carcinoma intraductal y el carcinoma de células grandes son reconocidos como subtipos, 3-las variantes histológicas acinares de los adenocarcinomas se actualizan, 4-se describen nuevos marcadores inmunohistoquímicos.<sup>13</sup>

Adenocarcinoma Invasor:

Tabla 3: Criterios para el diagnóstico del adenocarcinoma. Fuente: 12.

**Criterios Mayores:**

Arquitectura: infiltración por glándulas pequeñas o glándulas cribiforme grandes o neoplasia intraepitelial prostática irregular de alto grado.

Ausencia de células basales.

Atipia nuclear: aumento nuclear o nucleolar.

**Criterios Menores:**

Mucina intraluminal tenuemente azul.

Secreciones amorfas rosada.

Figuras mitóticas.

Cristaloides intraluminales.

Neoplasia intraepitelial prostática adyacente de alto grado.

Citoplasma anfofílico.

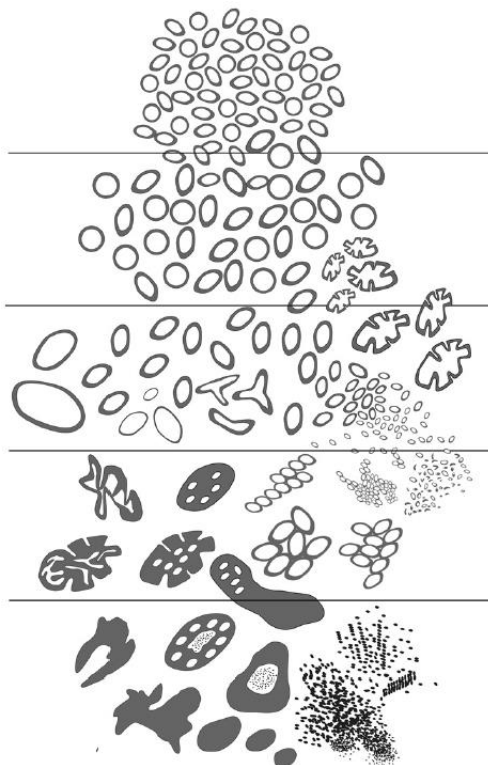
Los 3 criterios diagnósticos mayores para la valoración de la pieza histológica son la arquitectura glandular, la pérdida de las células basales y las características nucleares. El adenocarcinoma prostático muestra anomalía de la arquitectura glandular con pérdida de la relación epitelio-estroma. Los principales patrones de crecimiento se ilustran en la figura 7 de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (International Society of Urological Pathology ISUP 2015) que representa 5 patrones de crecimiento. Los patrones menores del 1 al 2 comprenden el Gleason grado 1, estas glándulas malignas son individuales, separadas y bien formadas. El patrón de Gleason 3 presenta glándulas más agrupadas que infiltran el estroma, la infiltración puede reconocerse como crecimiento entre glándulas benignas. La infiltración estromal también se ve en los patrones 4 y 5 y en los grados de Gleason del 2 al 5. La pérdida de la microanatomía prostática con destrucción del tejido benigno y reemplazo

por glándulas malignas puede observarse en todos los grados. El patrón 4 de alto grado muestra glándulas cribiformes, pobremente formadas, fusionadas o glomeruloides. El patrón Gleason 5 consiste en capas de tumor formadas por células individuales, cordones, nidos o glándulas en disposición lineal. Rara vez se observa respuesta inflamatoria y cuando se presenta usualmente es linfocítica. También es infrecuente una respuesta esclerótica.<sup>12</sup>

Tabla 4: grados del Gleason. Fuente: 12.

<p>Grado 1: puntuación de Gleason menor o igual a 6. Solo glándulas individuales y bien formadas.</p> <p>Grado 2: puntuación de Gleason 3+4=7 Predominantemente glándulas bien formadas con menor componente de glándulas pobremente diferenciadas/fusionadas/cribiformes.</p> <p>Grado 3: puntuación de Gleason 4+3=7 Predominantemente glándulas pobremente diferenciadas/ fusionadas/cribiformes y en menor cantidad glándulas bien diferenciadas.</p> <p>Grado 4: puntuación de Gleason 4+4=8; 3+5=8 o 5+3=8 Solo glándulas pobremente diferenciadas/fusionadas/cribiformes, o Predominantemente glándulas bien formadas y en menor cantidad sin glándulas, o Predominantemente sin glándulas y en menor cantidad glándulas bien formadas.</p> <p>Grado 5: Gleason 9-10 Ausencia de formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas pobremente diferenciadas/fusionadas/cribiformes.</p>
--

Figura 7: Grados en el cáncer de próstata. Esquema de Gleason modificado en el 2015 por la Sociedad Internacional de patología urológica. El patrón más superior corresponde al grado 1 y el más inferior grado 5. Fuente: 12.



La pérdida de células basales es el segundo mayor atributo del adenocarcinoma invasivo. Las células basales normales separan las células luminales secretoras de la membrana basal. Usualmente se observan como células redondas o alargadas con núcleos pequeños hiper cromáticos y escaso citoplasma. Sin embargo, las células basales no son absolutamente específicas debido a que las glándulas benignas pueden carecer de células basales. <sup>12</sup>

La atipia nuclear caracterizada por aumento del tamaño del núcleo y el nucleolo es el tercer criterio mayor. Los criterios menores no son específicos, pero pueden ser útiles. Se enumeran en la tabla 3. <sup>12</sup>

#### Características Histopatológicas consideradas específicas de Carcinoma.

Las características histológicas que se consideran específicas para el diagnóstico de del carcinoma prostático diseminación extraprostática de las glándulas y dentro de la próstata el hallazgo de invasión perineural, micronódulos colágenos y proyecciones intraglandulares glomeruloides. <sup>12</sup>

La presentación de la invasión del espacio linfovascular es variable, encontrándose entre el 5-53% de los casos de prostatectomía radical y se asocia a un aumento de falla bioquímica, metástasis a distancia y supervivencia. <sup>12</sup>

Las estructuras glomeruloides o agregados epiteliales dentro de los acinos de los adenocarcinomas prostáticos se consideran específicos del carcinoma prostático y se observan en el patrón 4 de Gleason. <sup>12</sup>

### Diagnóstico Inmunohistoquímico

En la actualidad la inmunohistoquímica es una técnica valiosa para el diagnóstico del adenocarcinoma de próstata, los anticuerpos dirigidos contra las células basales (34bE12 y p63) y la alfa metilacil-CoA racemasa (también conocida como P504S, AMACR o racemasa) son de gran utilidad. La citoqueratina 5/6 también puede usarse como marcador de célula basal. Es importante tener en cuenta algunas glándulas benignas pueden tener una capa de células basales discontinua o ausente y cerca del 50% de las glándulas en las hiperplasias adenomatosas atípicas no presentan tinción, por lo tanto, la ausencia de células basales es un apoyo en el contexto correcto más que para el diagnóstico. <sup>12</sup>

### **Síntomas iniciales**

El cáncer de próstata se presenta de diferentes formas. El uso del antígeno de próstata como método de tamizaje en algunos países ha aumentado su detección en etapas asintomáticas. Cuando presenta síntomas, normalmente son poco específicos y se limitan a síntomas urinarios bajos. En concordancia con la información previa en la sección de historia natural, se sospecha que muchos varones fallecen sin el diagnóstico debido a que nunca presentaron síntomas y el diagnóstico final se realiza en la autopsia. <sup>16</sup>

Lo síntomas urinarios bajos son comunes conforme los hombres envejecen estimándose una prevalencia de más del 50% en hombres mayores de 50 años e incrementándose con la edad. Estos síntomas se dividen en tres categorías: vaciamiento, almacenaje y postmiccionales. (tabla 5): <sup>16</sup>

Tabla 5: Categorías de síntomas urinarios bajos. Fuente: 16.

Categoría	Síntomas
Vaciamiento	Chorro débil Chorro intermitente Vacilación Esfuerzo urinario Goteo terminal
Almacenaje	Frecuencia Nicturia Urgencia urinaria Incontinencia urinaria
Post-micción	Vaciamiento incompleto Goteo post-micción

Otros síntomas genitourinarios incluyen hematuria visible y disfunción eréctil. <sup>16</sup>

La evidencia no ha demostrado algún síntoma que distinga el cáncer de próstata de la hiperplasia prostática benigna, sin embargo, el tacto rectal y el antígeno prostático pueden ayudar a diferenciar el cáncer de próstata de la hiperplasia benigna. <sup>16</sup>

### **Detección temprana**

Como hemos mencionado anteriormente el cáncer de próstata es un tumor de crecimiento lento. Se ha estimado que se requiere de 5 a 15 años para que un tumor alcance un volumen detectable de 1 mL. Al inicio de la enfermedad y debido a su larvado crecimiento se caracteriza por ser un tumor que no siempre da sintomatología temprana. <sup>3</sup>

El tratamiento curativo es posible solo cuando el cáncer está localizado en la próstata lo que hace de vital importancia el diagnóstico temprano. Por lo tanto, no podemos esperar la aparición de síntomas y la detección temprana es de vital importancia. <sup>3</sup>

Las guías clínicas de la Asociación Americana de Urología y la Asociación Europea de Urología se enfocan en el rol del antígeno prostático en la detección temprana. Las guías del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia del Cuidado (NICE National Institute for Health



and Care Excellence) recomiendan referir los pacientes por sospecha de cáncer de próstata en base a los síntomas, tacto rectal y/o antígeno prostático: (tabla 6) <sup>16</sup>

Tabla 6: Extracto de las guías del NICE para reconocimiento y referencia de pacientes por sospecha de cáncer de próstata. Fuente: 16.

- Referir los pacientes por sospecha de cáncer de próstata con prioridad si el tacto rectal es sospechoso de malignidad.
- Considere el antígeno prostático y el tacto rectal en varones si presentan:  
Cualquier síntoma urinario bajo como nicturia, frecuencia urinaria, vacilación, urgencia, retención urinaria, disfunción eréctil o hematuria visible.
- Refiera los pacientes por sospecha de cáncer de próstata con prioridad si los niveles de antígeno prostático son mayores al rango considerado como normal.

No existe un valor de APE que por sí solo sea considerado normal. Para Costa Rica, no existe evidencia que demuestre cuales son los riesgos asociados con determinados valores. En cuanto a la detección existe consenso que cuando el riesgo estimado por cáncer alcanza un 25% se justifica hacer estudios de confirmación diagnóstica, de acuerdo con los estudios disponibles se alcanza cuando el antígeno prostático específico es 3.0 ng/mL, sin embargo, existen condiciones benignas que pueden ocasionar la elevación del antígeno (Tabla 7). <sup>3</sup>

Tabla 7: Condiciones benignas que ocasionan aumento del antígeno prostático. Fuente: 3.

1. Síntomas del tracto urinario inferior: Combinación de síntomas irritativos (urgencia, incontinencia, frecuencia, nicturia y disuria) y Obstructivos (dificultad para orinar, tenesmo vesical, pujo, chorro intermitente e incontinencia).
2. Síntomas de infección tracto urinario inferior: Estranguria, frecuencia, urgencia, polaquiuria.
3. Retención aguda de orina.
4. Biopsia prostática en últimos 30 días.
5. Resección transuretral de próstata en últimos 30 días.
6. Eyaculación en últimas 72 horas.
7. Prostatitis en los últimos 30 días.

En la década de los noventa a partir de los estudios de Oesterling se recomendaba ajustar el valor del antígeno prostático específico de acuerdo con la edad, en la actualidad no existe evidencia en la literatura que respalde el uso de estos valores.<sup>3</sup>

La Guía de Atención del Cáncer de Próstata de Costa Rica emite las siguientes recomendaciones para la atención primaria:

- a) Utilizar el tacto rectal y el antígeno prostático específico de manera combinada cuando se decida realizar valoración para la detección temprana de cáncer de próstata.
- b) Los hallazgos del tacto rectal que se consideran sospechosos de cáncer son el aumento de consistencia, el borramiento de bordes y la presencia de nódulos.
- c) Hombres sanos con un valor de antígeno prostático específico  $\geq 3.0$  ng/mL deben ser sometidos a confirmación diagnóstica.
- d) Hombres sanos con un valor basal de antígeno prostático específico  $< 3.0$  ng/mL, que presenta una velocidad de incremento  $\geq 0.4$  ng/mL por año, en al menos 3 determinaciones en un lapso estimado de 18 meses, deben ser sometidos a confirmación diagnóstica
- e) Hombres con un valor de antígeno prostático específico  $\geq 3.0$  ng/mL e infección urinaria, retención aguda de orina, síntomas del tracto urinario inferior, deben recibir el tratamiento correspondiente y realizarles un control de antígeno prostático específico a las 6 semanas de iniciado el tratamiento. Si posterior al tratamiento el antígeno prostático específico no ha descendido por debajo de 3.0 ng/ml, la persona debe ser sometida a pruebas de confirmación diagnóstica.
- f) Para la realización del antígeno prostático específico es necesario considerar:
  - i) Abstinencia eyaculatoria de al menos 72 horas. Debido a que la eyaculación produce un aumento clínicamente significativo por 48 a 72 horas después.
  - ii) Tanto la resección transuretral como la biopsia de próstata pueden elevar el antígeno prostático dentro de los 30 días posteriores al procedimiento.<sup>3</sup>

### **Métodos de Imagen para la detección del cáncer de próstata.**

Actualmente la única forma de confirmar de forma definitiva el cáncer de próstata es por biopsia, usualmente se realiza por medio de biopsia guiada por ultrasonido.<sup>23</sup>

Los avances tecnológicos en los últimos años, la mayor disponibilidad y la disminución de los costos han hecho que técnicas más recientes, como la resonancia magnética multiparamétrica, el ultrasonido multiparamétrico y la tomografía por emisión de positrones se incorporen en el diagnóstico, localización y estadiaje, planificación del tratamiento, seguimiento y valoración de recurrencia.<sup>23</sup>

En la tabla 8 se enumeran los usos clínicos, ventajas y desventajas de las principales técnicas.

Tabla 8: Resumen de utilidad clínica, ventajas y desventajas de las modalidades de imagen del carcinoma prostático. Fuente 23.

<b>Modalidad de Imagen</b>	<b>Utilidad Clínica</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Ultrasonido - US	Diagnóstico inicial.	Realización en oficina, barato, buena disponibilidad, imagen en tiempo real.	Imagen de poco contraste.
Resonancia magnética multiparamétrica – RM mp	Diagnóstico inicial, recurrencia, seguimiento, estadiaje, compromiso metastásico.	Excelente contraste. Identificación de invasión local.	Caro, disponibilidad del recurso depende del lugar, requiere entrenamiento avanzado.
RM mp + US	Diagnóstico inicial, seguimiento.	Combinación de técnicas.	Costoso. Desventajas de la RM, errores de fusión en la imagen.

Tomografía por Emisión de Positrones - PET	Estadíaaje, recurrencia, detección de metástasis.	Información crucial de estadíaaje.	Caro, disponibilidad depende del lugar, radiación, entrenamiento avanzado.
--	---	------------------------------------	--

### **Estratificación de Riesgo en el paciente con Cáncer de Próstata**

Para optimizar la predicción de la progresión de la enfermedad, D'Amico et al en 1998 desarrolló una clasificación para estratificar los pacientes en grupos de riesgo de acuerdo con la probabilidad de recurrencia bioquímica. Este modelo de predicción fue basado en el estadíaaje del TNM, nivel de antígeno prostático y score de Gleason. <sup>7</sup>

Tabla 9: Clasificación de Riesgo para recurrencia bioquímica de D'Amico. Fuente: 7.

<b>Bajo Riesgo:</b> Estadio Clínico T1c-T2a, antígeno prostático menor a 10 ng/ml, puntaje de Gleason $\leq 6$ .
<b>Riesgo Intermedio:</b> Estadio T2b, antígeno prostático 10,1-20 ng/ml, puntaje de Gleason 7.
<b>Riesgo Alto:</b> Estadio T2c, antígeno prostático $>20$ ng/ml, puntaje de Gleason 8 a 10.

Ng: nanogramos, ml: mililitros.

En la actualidad el riesgo de progresión después de la prostatectomía radical ha disminuido de forma importante, debido a que la proporción de pacientes diagnosticados en estadios tempranos (neoplasia confinada a la próstata) se ha incrementado sustancialmente. <sup>5</sup>

### **Imagen de Tomografía con Emisión de Positrones (PET)**

Las imágenes convencionales no contribuyen significativamente en el manejo del carcinoma de próstata en comparación con otros tipos de cáncer. La principal limitación es la baja sensibilidad en la detección de la metástasis o en la detección de recurrencia, en particular en los pacientes que presentan bajos niveles de antígeno prostático cuando las lesiones tumorales son pequeñas. <sup>11</sup>

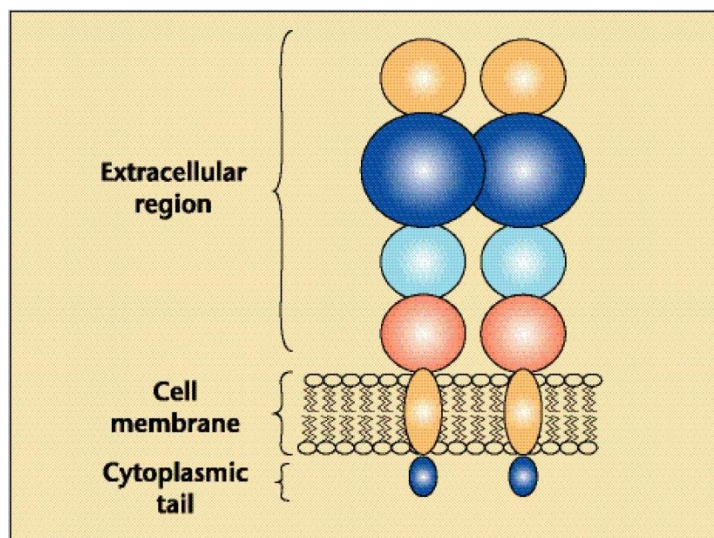
Las imágenes moleculares con PET han evolucionado con el progreso en la investigación de nuevos radiofármacos que mejoran la precisión del diagnóstico. Entre los nuevos trazadores y ligandos disponibles para el diagnóstico de tumores que expresan PSMA (prostatic specific membrane antigen = antígeno de membrana prostático específico) se incluyen el Galio 68-PSMA HBED-CC o Ga68-PSMA-11 desarrollado por el grupo de Heidelberg en Alemania, que ha demostrado resultados promisorios y en la actualidad se utiliza en varios países. <sup>11</sup>

### **Ligandos de antígeno de membrana prostático radiomarcados.**

El PSMA tipo 2 es una glicoproteína de membrana que fue detectada por primera vez en la línea de células prostáticas humanas LNCaP que fueron obtenidas de un linfonodo metastásico en un paciente hormonorefratario. Consiste en una glicoproteína de 750 aminoácidos con un peso de 100-120 kDa, con un componente de 19 aminoácidos intracelular, un segmento intramembrana de 24 aminoácidos y un dominio extracelular de 707 aminoácidos. <sup>11</sup>

El esquema de la proteína PSMA se aprecia en la figura 8.

Figura 8: esquema del antígeno de membrana prostático específico. Fuente: 4.



Tiene varias funciones enzimáticas y se sobre-expresa en pacientes resistentes a la castración y metastásicos. El PSMA no es específico de la glándula prostática y se expresa en otros tejidos, incluyendo glándulas salivales, mucosa duodenal, células tubulares renales proximales y alguna subpoblación de células neuroendocrinas en las criptas colónicas. En el

cáncer de próstata, el PSMA se sobreexpresa de 100 a 1000 veces más en comparación con las células prostáticas normales. También se sobreexpresa en otras neoplasias, por ejemplo: carcinoma de células transicionales, carcinoma de células renales, carcinoma de colon y la neovascularización peritumoral/endotumoral. De momento no existe un ligando natural conocido del receptor de PSMA y la razón por la cual se sobre regula se desconoce. El PSMA presenta internalización constitutiva y gracias a esto, no solo se puede utilizar como biomarcador sino como terapia por lo que se usa como agente teragnóstico.<sup>11</sup>

En el tejido maligno el PSMA se ha asociado con la angiogénesis, debido a que la expresión aumentada se ha encontrado en el estroma adyacente a la neovascularización de los tumores sólidos. El hallazgo de la sobreexpresión selectiva en el 90-100% de las lesiones locales de carcinoma prostático, así como en las metástasis nodales y óseas, hacen que su utilización en la teragnostia se realice con confiabilidad.<sup>11</sup>

La expresión incrementada del PSMA se correlaciona con un aumento en el grado del tumor, estadio patológico, aneuploidía y recurrencia bioquímica. De importancia clínica es que la expresión se aumenta cuando el tumor se transforma a variantes independientes de andrógenos y también después de la terapia antiandrogénica, por lo que pueden ser un indicador de progresión y puede jugar un rol pronóstico de recurrencia.<sup>11</sup>

Uno de los primeros radiofármacos utilizados en cáncer de próstata fue el anticuerpo anti-PSMA llamado Indio 111-capromab (ProstaScint), este se liga a un epítipo intracelular de la proteína transmembrana PSMA, al ser un anticuerpo después de su ligadura presenta internalización. Debido a esto, el capromab se liga tanto a células vivas como a ligandos de células muertas. Al utilizar el capromab para imágenes presenta una lenta eliminación del del plasma produciendo un bajo contraste entre el tumor y el fondo.<sup>11</sup>

Además del capromab se han desarrollado otros anticuerpos contra epítipos extracelulares del PSMA como el J415, J533 y J591 que no han tenido una aceptación tan amplia.<sup>11</sup>

### **Imágenes de Tomografía por Emisión de Positrones con Galio 68-PSMA ligando**

Durante los últimos años, la aplicación de péptidos con Galio 68 han aumentado considerablemente debido a su facilidad de uso, su adecuada vida media (68 minutos) y la disponibilidad del generador de Ge68/Ga68. Esto ha permitido su utilización en otros

escenarios como es el Ga68-DOTATATE (actualmente el Gold-Standard) para evaluar tumores neuroendocrinos debido a su rápida unión y a la captación celular del DOTATATE. La figura 9 muestra la distribución fisiológica del Ga68-PSMA.<sup>11</sup>

Figura 9: imagen de proyección máxima que demuestra la distribución fisiológica del Ga68-PSMA, con la mayor intensidad de captación en los riñones, y excreción en la vejiga y glándulas salivales. Fuente: 11.



Según los estudios originales en Alemania, con el objetivo de obtener imágenes adecuadas, las captaciones del tumor se mantienen estables entre las primeras 1 y 3 horas, mientras la captación por el resto de los tejidos en este mismo espacio de tiempo tiende a disminuir. En base a esto, la adquisición de las imágenes tardías nos permite tener una mejor calidad de imagen.<sup>11</sup>

### **Galio 68-PSMA ligando para detección de recurrencia en falla bioquímica posterior a la prostatectomía radical.**

La recaída bioquímica después de la prostatectomía o la radioterapia ocurre en cerca del 25% de los pacientes a los 7-8 años. La detección de los sitios de recurrencia es clave para planear la terapia del paciente y determinar si la enfermedad se encuentra localizada o en un estadio avanzado.<sup>11</sup>

El rendimiento diagnóstico de las imágenes convencionales para detectar enfermedad nodal o metástasis ósea después de la prostatectomía radical es bajo. La gammagrafía ósea tiene tasas de detección de menos del 5% para valores de antígeno prostático menores a 7 ng/ml. La tomografía computada tiene baja sensibilidad que se acerca a cifras entre el 11-14%. El PET con Galio 68-PSMA ha tenido resultados promisorios en la detección de enfermedad metastásica incluso en pacientes con enfermedad de bajos volúmenes y niveles bajos de antígeno prostático.<sup>11</sup>

### **Relación entre el antígeno prostático y el Ga68-PSMA en la tasa de detección.**

En el estudio de Afshar-Oromieh del 2015 que incluyó 319 pacientes se detectó recurrencia en un 83% (264 de 319 pacientes). Eiber y colaboradores en el 2015 reportaron la exactitud diagnóstica en 248 pacientes con recurrencia bioquímica, en este estudio 222 pacientes resultaron positivos y las tasas de detección vs antígeno prostático fueron de 96,8%/igual o más de 2,1 ng/ml , 93%/entre 1,0-2,0 ng/ml, 72,7%/entre 0,6-0,9 ng/ml y 57,9%/entre 0,5-0,2 ng/ml.<sup>11</sup>

En un meta-análisis realizado por Perera y colaboradores publicado en el 2016 en base a 16 artículos y 1309 pacientes, el porcentaje de detección del PET Ga68-PSMA fue de 76%. Las tasas de detección vs antígeno prostático fueron de 42%/0-0,2 ng/ml, 58%/0,3-1 ng/ml, 76%/1,1-2 ng/ml, 95%/más de 2,1 ng/ml.<sup>11</sup>

### **Comparación entre el PET Galio 68-PSMA y las modalidades de imagen convencionales.**

Las guías de la Asociación Europea de Urología recomiendan al menos una resonancia magnética o tomografía de abdomen y pelvis más una gammagrafía ósea para el estadiaje de los pacientes con riesgo intermedio y alto, y no se recomiendan para los pacientes de bajo



riesgo. Sin embargo, las diferentes modalidades diagnósticas presentan diferentes sensibilidades y especificidades, y esto varía de acuerdo al sitio de invasión tumoral (lesión nodal vs lesión ósea).<sup>17</sup>

Tabla 10: Sensibilidad y Especificidad de las diferentes modalidades de imagen para la detección de las metástasis nodales. Fuente: 17.

Modalidad de Imagen	Estudio	Pacientes	Sensibilidad %	Especificidad %
TC	Hövels et al	1024 (18 estudios)	42	82
RM	Hövels et al	628 (10 estudios)	39	82
RM de cuerpo completo	Johnston et al	56	100	96
PET/CT colina	von Eyben et al	609 (11 estudios)	62	92
	Johnston et al	33	100	82
PET/CT Ga 68-PSMA	Perera et al	244 (5 estudios)	77	97
	Kim et al	298 (6 estudios)	71	95

Abreviaturas = TC: tomografía computada, RM: resonancia magnética, PET/CT: tomografía por emisión de positrones con tomografía computada, Ga 68: galio 68, PSMA: antígeno prostático específico de membrana.

Debido a su exactitud adecuada, la ventaja del Ga68-PSMA PET/CT para evaluar todo el cuerpo le da la ventaja que pueda ser utilizado como técnica única para el estadiaje del paciente con cáncer de próstata. Tiene una buena sensibilidad y especificidad en comparación a las técnicas convencionales. Su capacidad para detectar las lesiones de poco volumen y la enfermedad oligometastásica son promisorias y el paciente se beneficia de un correcto estadiaje. La información obtenida por el PSMA en comparación con la resonancia magnética

para valorar la enfermedad intraprostática se encuentra actualmente en estudio y es un área en evolución.<sup>17</sup>

Tabla 11: Sensibilidad y Especificidad de diferentes modalidades de imagen para la detección de metástasis ósea. Fuente: 17.

Modalidad de Imagen	Estudio	Pacientes	Sensibilidad %	Especificidad %
Gammagrafía ósea	Shen et al	901 (13 estudios)	79 (por paciente)	82 (por paciente)
	Shen et al	1077 (6 estudios)	59 (por lesión)	75 (por lesión)
	Johnston et al	56	60	100
	Lengana et al	113	73,1	84,1
RM de cuerpo entero PET NaF	Johnston et al	56	90	88
	Sheikhbahaei	507 (12 estudios)	98 por paciente	90 por paciente
	Sheikhbahaei	1812 (7 estudios)	97 por lesión	84 por lesión
PET/CT colina Ga 68 -PSMA PET/CT	Johnston et al	33	80	92
	Lengana et al	113	96,2	99,1

Abreviaturas: RM: resonancia magnética, PET: tomografía por emisión de positrones, CT: tomografía computada, NaF: fluoruro de sodio, Ga 68: galio 68, PSMA: antígeno específico prostático de membrana.

## **Materiales y métodos**

Se obtuvo una lista en el centro de archivos médicos de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata a los que se les realizó una tomografía con emisión de positrones Ga68-PSMA desde el año 2016 al 2019 en el Hospita Clínico de la red de salud UC-Christus en Santiago de Chile. Se procedió a seleccionar los pacientes de riesgo intermedio y alto según la clasificación de D'Amico. Se obtuvo el reporte del estudio que fue interpretado por un médico nuclear y un médico radiólogo. Para la medición del SUV se dibujó un área de interés y se buscó el nivel que tenía el sitio con el píxel SUV máximo, únicamente ingresaron en el estudio aquellos pacientes que el médico nuclear consideró tenían un área de captación medible a nivel de la próstata. Se consultó el expediente electrónico de cada uno de los pacientes, así como la información escaneada en la solicitud del estudio, donde se obtuvo la edad de los pacientes al momento de la realización del estudio, la clasificación de riesgo de D'Amico, el valor del antígeno prostático y la biopsia. Se excluyeron los pacientes a los que se le realizó el PET con F18-PSMA ligando, los pacientes que tenían la información incompleta, los pacientes que no tenían a criterio del médico nuclear un foco de captación anormal en el sitio primario y aquellos pacientes con bajo riesgo según la clasificación de D'Amico.

El equipo donde se realizaron los estudios es un equipo Biograph Truepoint 64 (Siemens, Alemania), y se siguió el protocolo utilizado en este centro que se detalla en el anexo 1.

## **Análisis Estadístico**

Se procedió a utilizar la t de student y el intervalo de confianza de las medias para proceder a comparar la variable nominal de riesgo vs SUV. Para analizar la relación entre el antígeno prostático y el SUV se procedió a realizar una prueba de correlación de Pearson. Se utilizó el software SPSS del año 2019 en su versión en español. Para definir significancia se estableció un valor menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

## Resultados

Se hizo una revisión de 284 estudios PET/CT con Galio 68, los que cumplieron los criterios para entrar en el estudio y se disponía de toda la información sumó un total de 54 pacientes, en la tabla 11 se resumen los resultados.

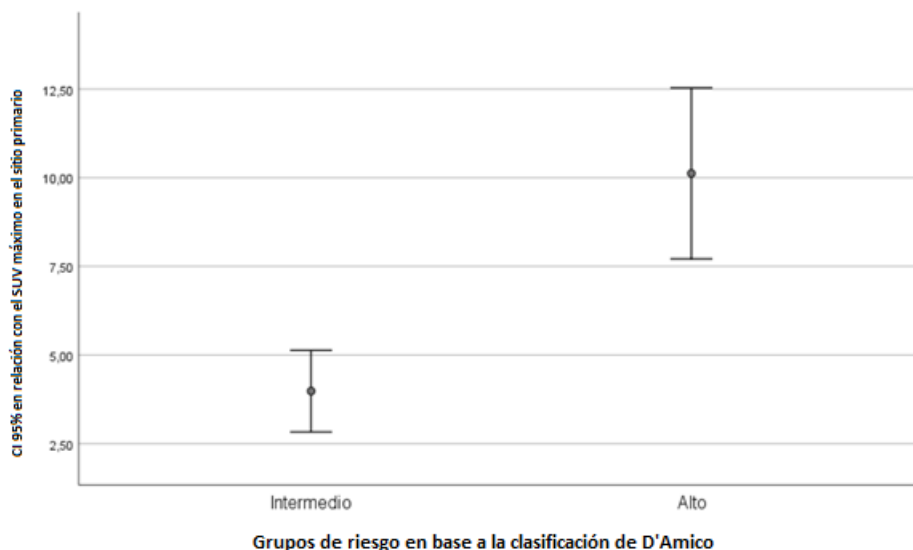
Tabla 12: características clínicas y patológicas de la población.

Parámetro	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto	Valor de <i>P</i>
Pacientes (n)	21	33	
Edad	71,24 (7,9)	68,76 (12,6)	0,8
APE	9,1 (4,6)	38,7 (47,7)	
Puntaje de Gleason			
6	4	1	
7	17	7	
8-10		25	
Valor del SUV	3,98 (2,52)	10,11 (6,8)	<0.0001

La media del antígeno prostático en el total de la muestra fue de 27,05, en el grupo de riesgo intermedio fue de 9,1 vs 38,7 en la categoría de alto riesgo. El promedio del valor del SUV en todos los pacientes dio como resultado 7,85, mientras en el grupo de riesgo intermedio fue 3,98 y en el grupo de alto riesgo 10,11.

La *t* de student estableció una relación estadísticamente significativa del SUV entre los 2 grupos de riesgo de recurrencia con un valor de  $p < 0.0001$ . Al estimar el intervalo de confianza de ambos grupos de riesgo las medias no se sola solapan (gráfico 3).

Gráfico 3: intervalo de probabilidad con un nivel de confianza para las medias de los 2 grupos de riesgo.



CI: intervalo de confianza.

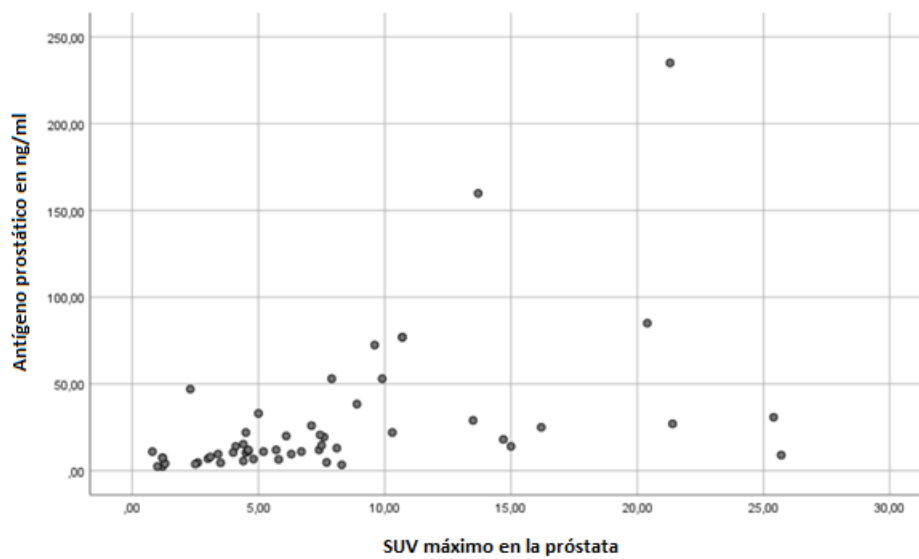
La prueba de correlación de Pearson entre el antígeno prostático y el SUV demostró una correlación positiva estadísticamente significativa, con valor del coeficiente R moderado (tabla 12).

Tabla 13: correlación de Pearson. Relación entre el antígeno prostático y el SUV.

		<b>Correlaciones</b>	
		antígeno prostático	Captación en próstata
antígeno prostático	Correlación de Pearson	1	,483**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	54	54
Captación en próstata	Correlación de Pearson	,483**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	54	54

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Gráfico 4: dispersión de los valores de SUV y antígeno prostático.



## Discusión

En el presente estudio se demostró una correlación entre el antígeno prostático y la captación del radiotrazador Ga68-PSMA ligando en el sitio primario del tumor.

Las células cancerosas prostáticas usualmente aumentan su expresión de los receptores PSMA, permitiendo la captación del radioligando. Sin embargo, la intensidad es menor en el tejido prostático benigno. En un estudio publicado por Sachpekidis y colaboradores demostraron una correlación entre el valor del SUV y el antígeno prostático en pacientes que no habían recibido tratamiento y que se les solicitaba estadiaje, en su publicación 23 de los 24 pacientes estudiados presentó focos anormales de captación en la próstata y su análisis de correlación demostró una asociación positiva moderada con un  $r$  de 0,6. Dentro de las causas que los autores mencionaron para explicar la correlación moderada se encuentra principalmente la heterogeneidad en la expresión de los receptores de PSMA en las células cancerígenas.<sup>22</sup>

Cytawa y colaboradores en su publicación que incluyó 66 pacientes con cáncer de próstata que no habían recibido tratamiento y tenían una captación anormal en la próstata, encontró una asociación positiva entre el SUV y los niveles de antígeno prostático con un coeficiente de  $r$  de 0,51.<sup>6</sup>

Como mencionan en su artículo Mannweiler y colaboradores, existe variación en la sobreexpresión de los receptores de PSMA, la negatividad, la heterogeneidad en la distribución de la membrana y la presencia de los receptores dentro del citoplasma celular y no en la membrana celular son factores que afectan la captación del PSMA.<sup>15</sup>

En un artículo realizado por Sathekge et al estudiaron un total de 95 pacientes. Estos pacientes tenían el diagnóstico de cáncer de próstata, no habían recibido ningún tratamiento y se hizo una correlación entre el SUV en el tumor primario y el antígeno prostático, resultando un  $r$  positivo con un valor de 0,548.<sup>24</sup>

Uprimny y colaboradores desarrollaron un estudio en pacientes con cáncer de próstata donde se les solicitó el PET/CT Ga 68 por motivo de estadiaje primario, estos autores también encontraron una correlación entre el APE y el SUV, incluyeron un total de 90 pacientes y

mediante una prueba de Spearman reportaron una correlación positiva con un valor de  $r$  de 0,506.<sup>26</sup>

En relación con el valor del SUV y los grupos de riesgo de D'Amico, este valor fue significativamente mayor en los pacientes de alto riesgo, obteniéndose un promedio del SUV máximo en los pacientes de riesgo intermedio de 3,98 en comparación con 10,11 en los pacientes de alto riesgo. Esta observación también fue reportada por Onal y colaboradores, en donde al realizar un estudio retrospectivo en 201 pacientes que incluyó 42 pacientes con riesgo intermedio y 159 pacientes con riesgo alto, encontraron valores de SUV máximo en el tumor primario en promedio 11,9 en el grupo de riesgo intermedio y 20,4 en los pacientes de alto riesgo, con una  $p < 0.001$ .<sup>19</sup>

Koerber et al en su publicación con 104 pacientes estableció una correlación entre la captación intraprostática del Galio 68-PSMA y diferentes parámetros clínicos, 6 pacientes eran de bajo riesgo, 17 pacientes de riesgo intermedio y 81 de alto riesgo según la clasificación de D'Amico. Se evidenció una diferencia en el valor del SUV, siendo en promedio 16,67 en los pacientes de alto riesgo mientras los pacientes de bajo y riesgo intermedio presentaron 5,97 y 6,98 respectivamente, con un valor de  $p < 0.001$ .<sup>14</sup>



### **Limitaciones:**

La primera limitación es que se realizó el estudio en un solo hospital, además es un estudio de tipo retrospectivo. El hospital UC-Christus en Santiago de Chile es un centro de referencia tanto del sistema público como privado, por lo que en ocasiones no se disponía de la biopsia, el antígeno prostático o el riesgo del paciente, esto repercutió en el tamaño de la muestra. Otro problema fue que a mediados del año 2019 hubo un cambio en el radiofármaco utilizado, se empezó a utilizar F18-PSMA 1007 ligando en vez de Ga68-PSMA ligando.

Al seleccionar la población solo se incluyó los estudios donde se identificó por parte del médico nuclear una zona anormal de captación medible en el sitio primario, esto es otro de los factores que disminuyó el tamaño de la muestra, pero era necesario para este trabajo.

Durante la recopilación de la información se intentó incluir los pacientes con riesgo bajo según la clasificación de D'Amico, sin embargo, el número de pacientes era pequeño por lo que al final fueron excluidos. Es importante recordar que algunas guías actuales, como la de la Asociación Europea de Urología, no recomiendan etapificar los pacientes con riesgo bajo.

### **Conclusiones:**

La intensidad de la captación del PSMA ligando y por ende el valor del SUV en el sitio primario de los pacientes con cáncer de próstata se relaciona con el valor del antígeno prostático y el riesgo de acuerdo con la clasificación de D'Amico, este hallazgo concuerda con la literatura publicada.

La tomografía con emisión de positrones con Ga68-PSMA es una técnica nueva que ha demostrado su utilidad en el estadiaje, planificación del tratamiento y valoración de recurrencia. Además, su aplicación en la respuesta al tratamiento de los pacientes se encuentra en estudio y su futuro es prometedor en este aspecto.

**Recomendaciones:**

En un centro de referencia como en el que se realizó la investigación, obtener la información de los antecedentes clínicos completos del paciente (antígeno prostático y clasificación de riesgo) podría ser de utilidad para la interpretación del estudio.

En los pacientes que no tienen una captación anormal en la próstata evidente en la tomografía por emisión de positrones, existen estudios que intentan medir el valor del SUV máximo dirigiendo la localización de la lesión por medio de la resonancia magnética nuclear. La implementación de esta práctica podría solucionar este problema, pero es necesario tener en cuenta que no todos los pacientes tienen un estudio de resonancia prostática concomitante, y la utilidad de esta práctica puede ser cuestionable, debido a que en ocasiones las lesiones en RM no corresponden a las lesiones visualizadas en el PET/CT.

## Bibliografía

- 1 -Aaron, L., Franco, O. E., & Hayward, S. W. (2016). Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*, 43(3), 279–288.
- 2 - Ashfaq U Hassan, Ghulam Hassan, Zahida Rasool, Zubeida (2013). Aims and Objectives of Histological Studies of Prostate. *Universal Journal of Clinical Medicine* 1(2): 13-21.
- 3- Caja Costarricense del Seguro Social (2011). *Guía de Atención del Cáncer de Próstata. Primer nivel de atención*. CCSS.
- 4- Chang S. S. (2004). Overview of prostate-specific membrane antigen. *Reviews in urology*, 6 Suppl 10(Suppl 10), S13–S18.
- 5- Crawford E. David (2009). Understanding the Epidemiology, Natural History, and Key Pathways Involved in Prostate Cancer. *UROLOGY* 73 (Suppl 5A): 4–10.
- 6- Cytawa, W., Seitz, A.K., Kircher, S. et al (2020). <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT for primary staging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47, 168–177.
- 7- David J. Hernandez, Matthew E. Nielsen, Misop Han, y Alan W. Partin. (2007) Contemporary Evaluation of the D'Amico Risk Classification of Prostate Cancer. *UROLOGY* 70 (5), 2007: 931-935.
- 8- Ferrís-i-Tortajada, J., García-i-Castell, J., Berbel-Tornero, O., y Ortega-García, J.A. (2011). Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*, 35(5), 282-288.
- 9- Fletcher SA, Marchese M, Cole AP, et al (2020). Geographic Distribution of Racial Differences in Prostate Cancer Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3): e201839.
- 10- Hammerich, Kai & Ayala, Gustavo & Wheeler, Thomas. (2008). Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer. *Prostate Cancer*.
- 11- Hofman, Michael S. et al. (2017). Gallium-68 Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *PET Clinics*, Volume 12, Issue 2, 219 – 234.

- 12- Humphrey P. A. (2017). Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7(10), a030411.
- 13- Inamura K. (2018). Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. *Oncotarget*, 9(18), 14723–14737.
- 14- Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, et al (2017). <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1943-1948.
- 15- Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G (2009). Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res.*; 15(2):167-172.
- 16- Merriel Samuel W. D, Funston Garth, Hamilton Willie. (2018) Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther* 35:1285–1294
- 17- Mert Kılıç Tarık Esen, Seymen Hülya, Acar Ömer, Onur Demirkol Mehmet. (2020). Can Ga-68 PSMA PET/CT replace conventional imaging modalities for primary lymph node and bone staging of prostate cancer? *European Urology Focus* Volume 6, Issue 2. Páginas 218-220.
- 18- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2014). Incidencia en el 2014 de los tumores malignos en la población masculina. Recuperado de: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/incidencia>.
- 19- Onal C, Torun N, Oymak E et al (2020). Retrospective correlation of <sup>68</sup>ga-psma uptake with clinical parameters in prostate cancer patients undergoing definitive radiotherapy. *Annals of Nuclear Medicine*. Jun;34(6):388-396.
- 20- Piedra Quesada, Vinicio (2014). Ministerio de Salud de Costa Rica. *Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica*. Primera edición. San José.
- 21- Rey, Rodolfo. (2001). Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía. *Revista chilena de anatomía*, 19(1), 75-82.

- 22- Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, et al (2016).  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in primary prostate cancer. *Clin Nucl Med.*; 41(11): e473–9.1.
- 23- Sarkar, S., y Das, S. (2016). A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. *Biomedical engineering and computational biology*, 7(Suppl 1), 1–15.
- 24- Sathekge, M., Lengana, T., Maes, A., Vorster, M., Zeevaart, J., Lawal, I., Ebenhan, T., y Van de Wiele, C. (2018).  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate carcinoma: preliminary results on differences between black and white South-Africans. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 45(2), 226–234.
- 25- Toivanen R y Shen M (2017). Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development* 144: 1382- 398.
- 26- Uprimny, C. *et al* (2017).  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44, 941–949.
- 27- Vikas Kundra, Paul M. Silverman, Surena F. Matin, y Haesun Choi (2007). Imaging in Oncology from The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center: Diagnosis, Staging, and Surveillance of Prostate Cancer. *American Journal of Roentgenology* 189:4, 830-844.

## Anexos

### Anexo 1: protocolo de PET/CT utilizado en el hospital clínico UC de la red de salud UC CHRISTUS.

#### PET/CT DE CUERPO ENTERO CON Ga<sup>68</sup>-PSMA ligando

- PREPARACIÓN:** Ayuno de al menos 3 horas. Vía venosa #20-22.  
Reposo 45-60 minutos, micción pre examen.
- POSICIÓN:** Supino, brazos sobre la cabeza. Respiración normal.
- RADIOFÁRMACO:** Ga<sup>68</sup>-PSMA-11 vía endovenosa, 0,072 mCi/Kg.
- CONTRASTE:** Contraste EV. 100 mL. Flujo 2 – 2,5 mL/seg.
- ÁREA DE ESTUDIO:** Desde el vértice craneal hasta la raíz de los muslos, FOV amplio.
- PROCEDIMIENTO:** CT: retardo de 50-60 segundos.  
- Serie fusión: 3,0 / 2,0 mm. Std FOV ajustado.  
- Serie ACCT: 3,0 / 2,0 mm. Std FOV amplio 700 cm.  
PET: dirección caudo-craneal, beds 3 min.  
- Ajustar radioisótopo a Ga<sup>68</sup> solución.
- RECONSTRUCCIÓN:** CT: coronal – sagital 3,0 / 3,0 mm.  
PET corregido: coronal – sagital 3,0 / 3,0 mm.  
Fusión: axial – coronal – sagital 3,0 / 3,0 mm.