

Artículo original

Original article

EMPLEO DEL TOMOGRAFO PET PARA DETECTAR METASTASIS LINFATICAS EN PACIENTES CON CANCER PROSTATICO.

Técnica actualizada y aumento en la precisión

THE USE OF PET SCANNING TO DETECT LYMPHATIC METASTASES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER.

Updated technique and increased accuracy

Dres. Carlin, B. I.*; Resnick, M. I.*; Faulhaber, P.**; Miraldi, F.

RESUMEN: Objetivos: El tomógrafo PET (Positron Emission Tomography) fue utilizado en un estudio que hemos realizado para evaluar a pacientes con cáncer prostático que eran candidatos a terapia curativa definitiva y a pacientes en los que terapias anteriores habían fracasado. Informamos nuestra experiencia inicial.

Métodos: Cincuenta y nueve pacientes con cáncer prostático fueron evaluados con el tomógrafo PET. Los pacientes del grupo 1 (n = 22) eran candidatos a terapia definitiva. Estos pacientes fueron sometidos a tomografía PET una semana antes de la linfadenectomía y los resultados fueron comparados con la histología de los ganglios linfáticos pélvicos. Los pacientes del grupo 2 (n = 37) habían fracasado en terapias anteriores y fueron sometidos a tomografía PET para detectar la presencia y ubicación recurrente o enfermedades metastásicas.

Resultados: El grado de efectividad general de la tomografía PET en detectar metástasis linfáticas en pacientes que eran candidatos a terapia curativa (grupo 1) fue de 21/22 (95 %) con una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 100 %. En los pacientes en los que habían fracasado terapias anteriores (grupo 2), los sitios de recurrencia o enfermedades metastásicas incluían las fosas prostáticas,⁽¹⁾ el esqueleto óseo,⁽²⁾ y los ganglios inguinales,⁽³⁾ obturadores,⁽²⁾ periaórticos⁽³⁾ e ilíacos.⁽⁴⁾

Veinte pacientes (54 %) mostraron un escaneo PET anormal y el antígeno específico prostático sérico medio (PSA) para pacientes con un examen positivo no fue significativamente distinto del de aquéllos con escaneo normal (media 7,2 vs. 4,3 mg/dl; p = 0,4).

Conclusiones: La tomografía PET demuestra ser una promesa para ayudar a catalogar estadios en pacientes con cáncer prostático. Aun cuando nuestro estudio es limitado debido al bajo número de pacientes en el grupo 1 que padecen metástasis linfáticas, nuestros resultados son prometedores.

La investigación posterior está garantizada.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 65, Nº 1, Pág. 1, 2000)

Palabras clave: Cáncer prostático; Tomógrafo PET; Metástasis linfáticas.

SUMMARY: Objectives: We performed a prospective study in which Positron Emission Tomography (PET) scanning was used to evaluate patients with prostate cancer who were candidates for definitive curative therapy and those who have failed prior therapy. We report our initial experience.

Departamentos de Urología* y Radiología**
Case Western Reserve University, Universidad de Medicina
Hospitales Escuela de Cleveland, Avenida Euclid 11100, Cleveland, Ohio 44106-5046

Methods: Fifty-nine patients with prostate cancer were evaluated with PET scanning. Patient in Group 1 (n = 22) were candidates for curative therapy. These patients underwent PET scanning one week prior to lymphadenectomy and the results were compared with histology of the pelvic lymph nodes.

Patients in Group 2 (n = 37) had failed prior therapy and underwent PET scanning to detect the presence and location recurrent or metastatic disease.

Results: The overall accuracy of PET scanning in detecting lymphatic metastases in patients who were candidates for curative therapy (Group 1) was 21/22 (95 %) with a sensitivity of 67 % and a specificity of 100 %. In patients who failed prior therapy (Group 2), sites of recurrent or metastatic disease included the prostatic fossa,⁽¹⁰⁾ the bony skeleton,⁽⁹⁾ and the inguinal,⁽⁵⁾ obturator,⁽²⁾ peri-aortic,⁽³⁾ and iliac⁽⁴⁾ lymph nodes.

Twenty patients (54 %) had an abnormal PET scan and the mean serum Prostatic Specific Antigen (PSA) for patients with a positive scan was not significantly different from patients with a normal scan (mean 7.2 vs. 4.3 mg/dl; p = 0.4).

Conclusions: PET scanning shows promise in helping to stage patients with prostate cancer. Even though our study is limited by the low number of Group 1 patients with lymphatic metastases, our results are promising. Further investigation is warranted.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 65, Nº 1, Pág. 1, 2000)

Key words: Prostate cancer; PET scanning; Lymphatic metastases.

INTRODUCCION

La detección clínica de cáncer prostático involucra determinar el antígeno específico prostático sérico (PSA), el examen dígito rectal y la escala de Gleason.

La detección de metástasis linfáticas es difícil de lograr clínicamente y es esencial para tratar adecuadamente a los pacientes con adenocarcinoma de próstata. Corrientemente, la forma más exacta de detectar metástasis linfáticas es realizar una linfadenectomía quirúrgica, ya sea con un procedimiento abierto o laparoscópico. Los intentos de utilizar tomografía computada (TC),^(1,3) resonancia magnética por imagen (RMI)^(3,5) o radioinmunoescintigrafía para detectar metástasis linfáticas no han sido totalmente efectivos.

Aunque estas modalidades cuentan con un grado de especificidad relativamente alto, carecen de sensibilidad y tienen un bajo valor predictivo positivo.

La tomografía PET (*Positron Emission Tomography*) es utilizada para evaluar pacientes con tumores de tiroides, pulmón, mama, riñón, colon y ovario. La misma también ha sido estudiada por su habilidad para detectar pacientes con linfoma.

Intentos anteriores para detectar y clasificar estadios de cáncer prostático no han sido exitosos debido a que muchos investigadores no han podido identificar tumores primarios de la próstata o distinguir cáncer de próstata de hiperplasia prostática benigna (HPB).^(13,14)

Recientemente, *Shreve y col.*, informaron que las tomografías PET pueden ayudar a identificar metástasis óseas de cáncer de próstata con un valor predictivo positivo sumamente alto.⁽¹⁶⁾ En ese estudio los autores encontraron difícil detectar metástasis linfáticas porque una gran cantidad de radiotrazador activo en la vejiga interfería con el examen de los ganglios linfáticos pélvicos.

Recientemente, hemos modificado nuestro método de tomografía PET a fin de disminuir la cantidad de radioactivo en la vejiga y así incrementar su precisión para detectar cáncer de próstata.

Informamos acerca de nuestra experiencia inicial, en la cual la tomografía PET fue utilizada para evaluar pacientes con cáncer prostático pasibles de terapia definitiva y aquellos en los cuales la terapia definitiva previa había fracasado.

MATERIAL Y METODOS

Población de pacientes: Cincuenta y nueve pacientes con cáncer prostático fueron evaluados con PET desde agosto de 1996 hasta marzo de 1998. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos clínicos. El grupo 1 consistía en 22 hombres (50-72 años, media 64,3 años) con cáncer de próstata recientemente diagnosticado que eran candidatos a ser sometidos a una linfadenectomía pélvica. Los criterios para una linfadenectomía incluían una pre-biopsia de antígeno específico prostático sérico (PSA) de > 10 y/o un test de Gleason > 7 en biopsia. Todos los pacientes reunían este criterio. Los 22 hombres presentaban niveles de suero PSA anormales (rango 5-74,5, media 21,6 ng/dl) y biopsias prostáticas positivas. La tomografía PET fue realizada una semana antes de la linfadenectomía pélvica.

Todas las disecciones de ganglios linfáticos fueron realizadas laparoscópicamente por vía trasperitoneal. Se efectuaron disecciones bilaterales en todos los pacientes y fueron extraídos los ganglios linfáticos obturadores.

Los límites de la disección fueron: medialmente el ligamento umbilical medio, lateralmente los vasos ilíacos externos, en la parte inferior el hueso púbico, en la parte superior la bifurcación de la arteria ilíaca común y

en la parte posterior el nervio obturador. No se informó al urólogo ni al radiólogo acerca de los resultados del escaneo PET y la evaluación de los ganglios linfáticos respectivamente. Postquirúrgicamente, la interpretación del escaneo PET fue comparada con la histología de los ganglios linfáticos pélvicos.

El grupo 2 estaba formado por 34 hombres (edad media 67,9 años, rango 47-81 años) que fracasaron en terapias anteriores y tenían un PSA sérico elevado (media 6,3 mg/dl, 0,005-40 ng/dl). Treinta hombres tenían una historia anterior de prostatectomía radical y 4 fueron sometidos anteriormente a radioterapia. Tres pacientes presentaban una historia de terapia hormonal. Fueron documentados los sitios de radiotrazador incrementado; las áreas de interés incluían la fosa prostática, los ganglios retroperitoneales linfáticos y el esqueleto óseo.

Escaneo PET: Hemos descrito previamente los métodos que hemos utilizado para eliminar los artificios de técnica intestinales y urinarios. Todos los pacientes son sometidos a una preparación intestinal con Golytely (Laboratorios Braintree, Incontinence, Braintree MA) la noche previa al estudio y permanecen en ayunas hasta que se realiza el estudio. En el momento de comenzar el mismo se les suministra 555-740 MBq (15-20 mCi) de F-18 FDG (2-deoxy-2 [F-18] fluoro-D-glucosa) por vía intravenosa.

Treinta minutos después de la administración del FDG, se les aplica, también por vía intravenosa 0,5 mg/kg, de furosemida. Se realiza el escaneo con un Scanner Exact CTI-Siemens (Siemens, Knoxville, TN).

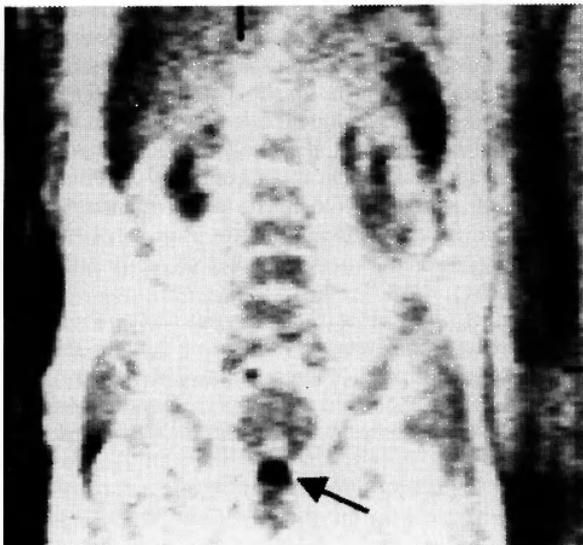


Figura 1: Cortes coronales de PET. Máxima intensidad de proyección (MIP). Paciente post-prostatectomía radical. Recurrencia en lecho prostático. Observar el globo de catéter claro justo sobre el área de recurrencia (flecha). No hay evidencia de enfermedad ganglionar.

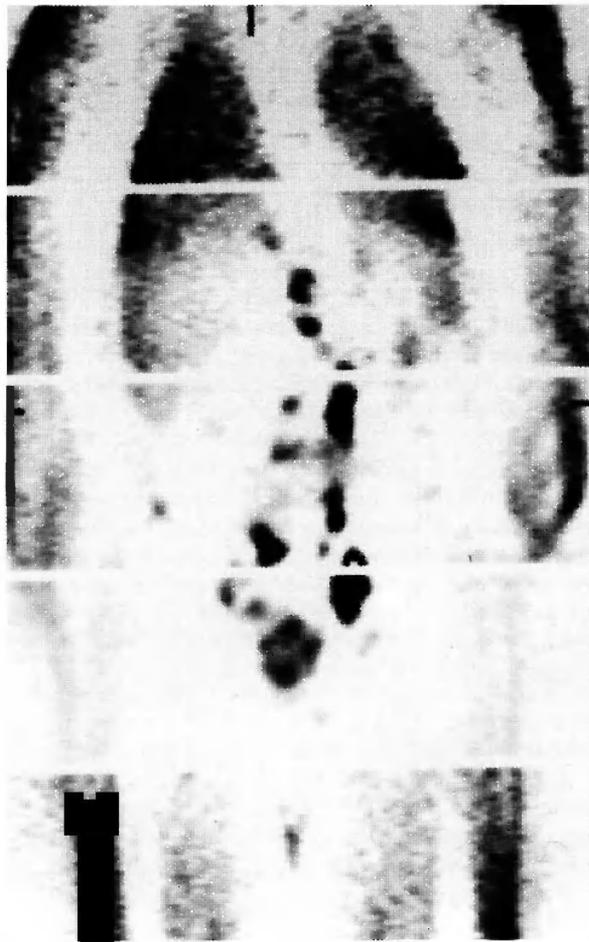


Figura 2: Cortes coronales. Máxima intensidad de proyección (MIP). Recurrencia luego de prostatectomía. Observar el área de captación que indica múltiples nódulos positivos. No se evidencia recurrencia en fosa prostática.

Una hora después de la administración del FDG (de ser administrado el FDG) se coloca al paciente en el escaner y se obtiene un escaneo tomográfico de torso. Antes de realizar el escaneo en pelvis, se coloca una sonda uretral, se drena la vejiga y se infunde 260 ml de solución salina (en la vejiga). Al finalizar el escaneo de pelvis, se drena la vejiga y se repite el escaneo de pelvis. Se reconstruyen las imágenes utilizando un filtro Hann con un cierre de 0.4 (N y quiet=0.5). Luego se interpretan las imágenes tomográficas reconstruidas en las proyecciones ortogonales estándares (Figuras 1 y 2).

Análisis estadístico: Se calculó la correlación entre los hallazgos del tomógrafo PET y la histología de los ganglios linfáticos para los pacientes del grupo 1. Se calcularon la sensibilidad y especificidad de la tomografía PET para detectar metástasis linfáticas. Se compararon los valores séricos PSA de los pacientes del

grupo 2 que tenían un escaneo PET positivo o negativo con un análisis de variación.

Se consideró que existía una diferencia significativa si $p < 0,5$.

RESULTADOS

Grupo 1

Veinte pacientes no revelaron ninguna evidencia de metástasis linfáticas; 19 de estos 20 pacientes (95 %) tenían muestras de ganglios linfáticos que no mostraban evidencia de enfermedad. Un paciente (5 %) tenía metástasis en los ganglios linfáticos obturadores derechos que fueron detectados en la linfadenectomía. Al revisar retrospectivamente el escaneo PET de este paciente, no se evidenció ninguna captación de señal aumentada en el área de los ganglios linfáticos pélvicos derechos. Dos pacientes revelaron metástasis linfáticas; ambos tenían afección en los ganglios linfáticos obtenidos en la linfadenectomía que eran correlativos con respecto a su ubicación a lo hallado en los resultados de la tomografía PET. La precisión abarcativa de esta modalidad para detectar metástasis linfáticas fue de 21/22 (95 %) con una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 100 %.

Debido al bajo número de pacientes con metástasis linfáticas en la linfadenectomía, los resultados no alcanzan significación estadística ($p < 0,5$).

Grupo 2

Veinte pacientes (54 %) tenían focos de intensidad de señal incrementada consistente con patologías metastásica o recurrente. Tres pacientes revelaron captación incrementada en el esqueleto óseo, mientras que 10 padecían enfermedad recurrente identificada en la fosa prostática. Las áreas de extensión linfática identificadas incluyeron ganglios linfáticos inguinales,⁽⁵⁾ obturadores,⁽²⁾ peri-aórticos⁽⁵⁾ e ilíacos.

Diecisiete pacientes (46 %) mostraron escaneos PET negativos para enfermedades metastásicas o recurrentes. El PSA sérico medio para pacientes con escaneo positivo no fue significativamente distinto del de aquéllos con escaneo negativo (media 7,2 vs. 4,3; $p = 0,4$).

COMENTARIO

La detección clínica de metástasis linfáticas puede ser difícil de lograr, pero es esencial para tratar adecuadamente a los pacientes con cáncer de próstata. Intentos previos de utilizar scanning (TC), MRI y radioinmuno-detección, no han sido exitosos.

Levine y col., informaron acerca de una experiencia inicial con 15 pacientes en la cual se utilizó TC para detectar la expansión del cáncer prostático a los ganglios

linfáticos.⁽²⁾ Los autores demostraron una precisión del 93 % con TC comparada con un promedio del 55 % utilizando linfangiografía. Estudios posteriores realizados por *Hricak y col.*⁽³⁾ y *Platt y col.*⁽¹⁾ en un número mayor de pacientes no pudieron superar este grado de precisión.

Platt y col. demostraron que la precisión de la TC fue sólo del 67 % debido al bajo nivel de sensibilidad del 50 %. De igual forma, *Hricak y col.* informaron un nivel de precisión del 65 %.

La mayoría de los investigadores coinciden en que la TC es limitada para evaluar el compromiso linfático, puesto que esta modalidad no logra detectar la expansión microscópica de la enfermedad y los ganglios linfáticos necesitan estar aumentados en un tamaño mayor que 1,0 cm para ser identificados como anormales. Además, se presentan resultados falso-positivos debido al agrandamiento linfático secundario en procesos benignos.

La resonancia magnética por imagen ha sido estudiada de la misma manera. Esta modalidad también es limitada, puesto que los ganglios linfáticos necesitan estar agrandados para ser considerados sospechosos; muchos investigadores, sin embargo, han demostrado una aumentada precisión comparada con la TC.

Bezzi y col. informaron acerca de un rango de precisión del 88 % con 69 % de sensibilidad y una precisión del 87 %. Además, *Hricak y col.* demostraron que utilizar ambas T1 y T2 imágenes pesadas aumentaba la precisión del MRI en su habilidad de detectar compromiso de ganglios linfáticos en un 83 %.⁽³⁾

Recientemente, muchos investigadores han intentado utilizar radioinmuno-detección para detectar metástasis linfáticas de cáncer de próstata. Lamentablemente, son insuficientes los estudios registrados en la literatura comparada con los resultados de esta modalidad con la histología relacionada con la linfadenectomía. *Sodee y col.* demostraron metástasis linfáticas en pacientes en los que había fracasado la terapia definitiva para cáncer de próstata, pero no correlacionaron estos hallazgos radiológicos con la confirmación histológica de la enfermedad.⁽⁶⁾

El escaneo utilizando PET mide el metabolismo de glucosa de las células utilizando 2-deoxy-2 [F-18] fluor-D-glucosa.

Las células tumorales se dividen activamente y tienen un promedio metabólico más alto como también un promedio de glucólisis más alto que las células normales. Por lo tanto, PET ha sido utilizado para evaluar pacientes con tumores de tiroides,⁽⁸⁾ mama, riñón,⁽¹⁰⁾ colon,⁽¹¹⁾ y ovario.⁽¹²⁾

El uso de PET ha sido menos exitoso en el pasado en pacientes con cáncer prostático porque las células cancerígenas en próstata son de crecimiento relativamente lento y no difieren tan significativamente en su nivel metabólico de las células normales.

En un estudio realizado por *Laubenbacher y col.*, el PET no fue efectivo para distinguir entre HPB y cáncer de próstata.⁽¹⁴⁾

Effert y col. optimizaron su técnica y no encontraron correlación entre captación FDG y estadio y grado de tumor en cáncer de próstata.⁽¹⁵⁾

Recientemente, *Schreve y col.*⁽¹⁶⁾ comprobaron que PET es útil para identificar lesiones óseas metastásicas. En su estudio, PET demostró un grado de sensibilidad del 65% y un valor productivo positivo para detectar metástasis óseas.

Los autores no infundieron solución salina en la vejiga y por lo tanto no pudieron visualizar los ganglios linfáticos pélvicos debido a la alta señal de radiotrazador en la vejiga.

Nosotros alteramos nuestro protocolo al realizar el escaneo PET, lo cual ha mejorado enormemente nuestra precisión al evaluar pacientes con cáncer de próstata. Llenar la vejiga mediante irrigación de solución salina normal disminuyó la cantidad de radioactivo en la pelvis ósea y permitió una evaluación más precisa de los ganglios linfáticos pélvicos.

En nuestro estudio, el escaneo PET detectó correctamente 21/22 (95%) de los pacientes con cáncer de próstata antes de la linfadenectomía pélvica. Calculamos un 67% de sensibilidad y un 100% de especificidad en esta experiencia inicial. Luego de una investigación más exhaustiva, esperamos documentar la precisión de esta modalidad.

Con mayor experiencia en PET, aguardamos incrementar nuestra habilidad para suministrar tratamiento efectivo a pacientes con cáncer de próstata, al poder detectar y clasificar fácilmente su enfermedad. De igual manera, esperamos utilizar esta modalidad para disminuir la frecuencia de linfadenectomía quirúrgica, reduciendo así el potencial de mortalidad del paciente.

Además, confiamos en que en el futuro podremos establecer el diagnóstico de un paciente basándonos en el índice metabólico del tumor, como lo ha demostrado el escaneo PET.

CONCLUSIONES

PET aparenta ser útil en la detección de metástasis linfáticas en pacientes con cáncer de próstata. Garantizamos una posterior investigación a fin de poder documentar con mayor precisión esta modalidad y correlacionar la actividad biológica de los tumores con la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Platt, J. F.; Bree, R. L. y Schwab, R. E.: The Accuracy of CT in the Staging of Carcinoma of the Prostate. *AJR*, 149: 315-318, 1987.
2. Levine, M. S.; Arger, P. H. Coleman, B. G.; Mulhern, C. B.; Polack, H. M. y Wein, A. J.: Detecting Lymphatic Metastases from Prostatic Carcinoma: Superiority of CT. *AJR*, 173:207-211, 1981.

3. Hricak, H.; Doms, G. C.; Jeffrey, R. B.; Avallone, A.; Jacobs, D.; Benton, W. K.; Narayan, P. y Tanagho, E. A.: Prostatic Carcinoma: Staging by Clinical Assessment, CT, and MR Imaging. *Radiology*, 162:331-336, 1987.
4. Bezzi, M.; Kressel, H. Y.; Allen, K. S.; Schiebler, M. L.; Altman Howard Goldman, M. D.; Wein, A. J. y Pollack, H. M.: Prostatic Carcinoma: Staging with MR Imaging at 1.5T. *Radiology*, 169:339-346, 1988.
5. Biondetti, P. R.; Lee, J. K. T.; Ling, D. y Catalona, W. J.: Clinical Stage B. Prostate Carcinoma: Staging with MRI Imaging. *Radiology*, 162:325-329, 1987.
6. Sodee, D. B.; Conant, R.; Chalfant, M.; Miron, S.; Klein, E.; Bahnsen, R.; Spirnak, J. P.; Carlin, B.; Bellon, E. M. y Rogers, B.: Preliminary Imaginings Results Using In-111 Labeled CYT-356 (Prostascint) in the Detection of Recurrent Prostate Cancer. *Clin. Nucl. Med.*, 21:759-767, 1996.
7. Joensuu, H. y Ahonen, A.: Imaging of Metastases of Thyroid Carcinoma with Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. *J. Nucl. Med.*, 28:910-914, 1987.
8. Hunter, G. J.; Choi, N. C.; McCloud, T. C. y Fischman, A. J.: Lung Tumor Metastasis to Breast Detected by Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. *J. Nucl. Med.*, 34: 1571-1573, 1993.
9. Adler, L. P.; Crowe, J. P.; al-Kaisei, N. K. y Sunshine, J. L.: Evaluation of Breast Masses and Axillary Lymph Nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology*, 187:743-750, 1993.
10. Bachor, R.; Kotzerke, J.; Gottfried, H. W.; Brandle, E.; Reske, S. N. y Hautman, R.: Positron Emission Tomography in Diagnosis of Renal Cell Carcinoma. *Urologe*, 35:146-150, 1996.
11. Gupta, N. C.; Falk, P. M.; Frank, A. L.; Thorson, A. M.; Frick, M. P. y Bowman, B.: Preoperative Staging of Colorectal Carcinoma Using Positron Emission Tomography. *Nebraska Med. J.*, 78:30-35, 1993.
12. Karlan, B. Y.; Hawkins, R.; Hoh, C.; Leem, T.; Cane, P. y Glapsy, J.: Whole Body Positron Emission Tomography with 2-deoxy-2 [F-18] fluoro-D-glucose Can Detect Recurrent Ovarian Carcinoma. *Gynec. Oncol.*, 51:175-181, 1983.
13. Okada, J.; Yoshikawa, K.; Imazeki, K.; Minoshima, S.; Uno, K.; Itami, J.; Juyama, J.; Maruno, H. y Arimizu, N.: The Use of FDG-PET in the Detection and Management of Malignant Lymphoma: Correlation of Uptake with Prognosis. *J. Nucl. Med.*, 32:686-691, 1991.
14. Laubenbacher, C.; Hofer, C.; Avril, N.; Block, T.; Ziegler, S.; Herz, M.; Kruschke, C.; Hartung, R. y Schwaiger, M.: F-18 FDG-PET for Differentiation of Local Recurrent Prostate Cancer and Scar. *J. Nucl. Med.*, suppl. 36:198 p., 1995.
15. Effert, P. J.; Bares, R.; Handt, S.; Wolff, J. M.; Bull, U. y Jakse, G.: Metabolic Imaging of Untreated Prostate Cancer by Positron Emission Tomography with 18-F fluorine-labeled Deoxyglucose. *J. Urol.*, 155:944-998, 1996.
16. Shreve, P. D.; Grossman, H. B.; Gross, M. D. y Wahl, R. L.: Metastatic Prostate Cancer: Initial Findings of PET with 2-deoxy-2 [F-18] fluoro-D-glucose. *Radiology*, 199: 751-756, 1996.
17. Miraldi, F.; Vessell, H.; Faulhaber, P. F.; Adler, L. P. y Leisure, G. P.: Elimination of Artifactual Accumulation of FDG in PET Imaging of Colorectal Carcinoma. *Clin. Nucl. Med.*, 23:3-7, 1998.