

# UroImAgen

## Tratado de **Urología** en Imágenes

Reservados todos los derechos de los propietarios del copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de la obra.

© **Editores: Ángel Villar-Martín, Jesús Moreno Sierra, Jesús Salinas Casado**

© Los autores

© Editorial: LOKI & DIMAS

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Almirall, por lo que no asume ninguna responsabilidad sobre la inclusión de los mismos en esta publicación.

**ISBN:** 978-84-940671-7-4

**Depósito legal:** M-24989-2013

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti

# MEDICINA NUCLEAR Y UROLOGÍA ONCOLÓGICA

INTRODUCCIÓN.....	3
TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET).....	3
EL RASTREO ÓSEO (RO) .....	6
GANGLIO CENTINELA .....	9
TRATAMIENTO DEL DOLOR ÓSEO METASTÁSICO .....	11
BIBLIOGRAFÍA.....	13



# MEDICINA NUCLEAR Y UROLOGÍA ONCOLÓGICA

*Carlos Martínez Carsi<sup>(1)</sup>, José Ferrer Rebolleda<sup>(2)</sup>, Pablo Sopena Novales<sup>(2)</sup>.*

*(1) Servicio de Medicina Nuclear. Hospital 9 de Octubre. Valencia.*

*(2) Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.*

## INTRODUCCIÓN

La medicina nuclear tiene dos indicaciones en los pacientes de cáncer urológico: colaborar a un adecuado tratamiento y contribuir al seguimiento de la enfermedad.

Si la decisión terapéutica es quirúrgica y si se valida la linfogammagrafía para esta indicación, contribuirá a decidir si la linfadenectomía debe ser uni o bilateral. La gammagrafía ósea con difosfonatos en la actualidad y, en un futuro próximo, la PET-TAC con <sup>18</sup>F-fluoruro, serán las técnicas de elección para la detección de las metástasis óseas. Por último, el tratamiento del dolor óseo metastásico con radiofármacos es un procedimiento coste-efectivo ante el fracaso de otras alternativas.

## TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

En los últimos años, la tomografía por emisión de positrones (PET) con <sup>18</sup>F-fluordesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) se ha convertido en una técnica de referencia para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento en la mayoría de los tumores.

La FDG es un análogo de la glucosa, que es transportada al interior de la célula por difusión pasiva y, posteriormente, fosforilada por el efecto de las enzimas hexoquinasa y glucoquinasa, transformándose en FDG-6-fosfato y quedando atrapada en el interior de la célula sin posibilidad de ser metabolizada. La imagen PET, por lo tanto, nos proporciona información sobre la actividad glicolítica, que está aumentada en la mayoría de los tumores.

La información metabólica derivada de la PET puede plantear dificultades para identificar con precisión la localización anatómica donde se está produciendo el aumento de la actividad glicolítica. La utilización de los nuevos equipos PET-TAC nos permite solucionar este problema, proporcionándonos, al mismo tiempo, información morfológica de las lesiones. La posibilidad de obtener simultáneamente información morfofuncional hace que la PET-TAC sea, actualmente, la técnica de elección en patología oncológica.

La mayoría de los resultados publicados con  $^{18}\text{F}$ -FDG en cáncer de próstata muestran una baja sensibilidad para la detección del tumor primario, debido a que estos tumores poseen una tasa metabólica relativamente lenta y expresan un menor número de transportadores de membrana para la glucosa. Esto condiciona una baja captación de FDG y, por otro lado, la intensa actividad vesical, debida a la eliminación fisiológica renal de la FDG, también dificulta la localización del tumor primario. Los tumores visualizados son los más agresivos, ya que éstos muestran un alto metabolismo glicolítico (**Figura 1 y Figura 2**).

La  $^{18}\text{F}$ -FDG también presenta un valor limitado en la objetivación de recidivas y/o de la diseminación metastásica, estando altamente relacionada la tasa de detección con los niveles elevados de PSA (**Figura 3**). En las metástasis óseas, es menos sensible que la gammagrafía ósea convencional; sin embargo, su interés en el reestadiaje radica en poder distinguir la enfermedad activa (detección positiva) de las lesiones estables, que también son visualizadas en la gammagrafía<sup>1-5</sup>.

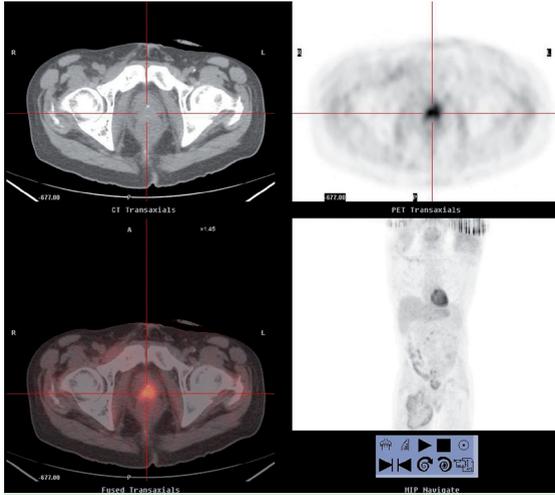


Figura 1. Carcinoma de próstata.

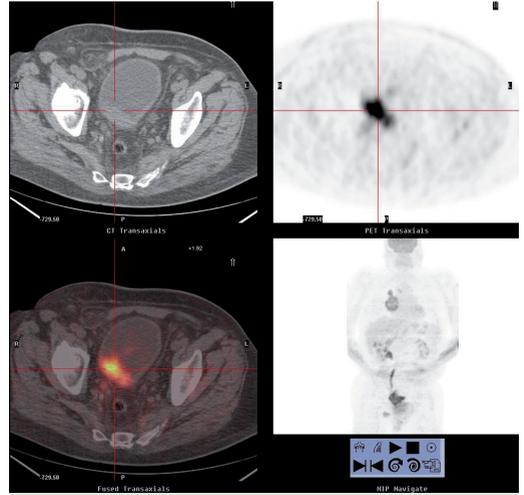


Figura 2. Carcinoma de vejiga.

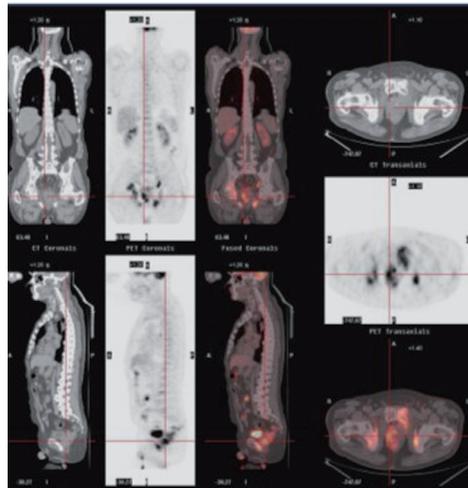


Figura 3. Carcinoma de próstata con metástasis óseas.

Actualmente, se comienzan a utilizar otros radiofármacos distintos a la FDG, aunque faltan series amplias que permitan su correcta evaluación. Así, la PET con acetato (relacionado con la síntesis de lípidos), con colina (relacionada con la síntesis de fosfolípidos en la membrana celular) o con metionina (mide la cantidad de tejido viable en las lesiones tumorales), marcadas con  $^{18}\text{F}$  o con  $^{11}\text{C}$ , parecen ser más útiles que la  $^{18}\text{F}$ -FDG, fundamentalmente, para la detección de recurrencias y de afectación nodal<sup>6-8</sup>. La dihidrotestosterona ( $^{18}\text{F}$ -DHT) nos permite valorar la resistencia androgénica y, por tanto, obtener un dato pronóstico y también monitorizar la respuesta terapéutica<sup>1</sup>. El  $^{18}\text{F}$ -fluoruro ha demostrado una sensibilidad y especificidad más alta que la gammagrafía ósea en la detección de metástasis, con resultados muy prometedores en la monitorización del tratamiento<sup>7-9</sup>.

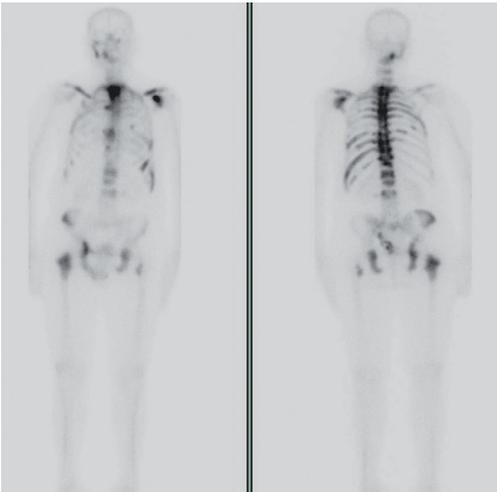
Cuando se apruebe en nuestro país la utilización de este radiofármaco, creemos que será la técnica de elección para esta indicación.

## EL RASTREO ÓSEO (RO)

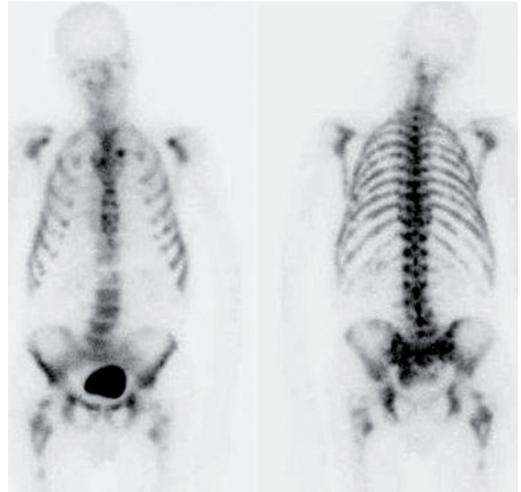
El RO es una técnica diagnóstica que permite la evaluación funcional del metabolismo óseo. Debido a su alta sensibilidad para la detección de las lesiones óseas, junto con su disponibilidad y bajo coste, continúa siendo la técnica de elección para el estudio de las metástasis óseas.

Para la realización del RO, se precisa inyectar al paciente vía intravenosa un difosfonato marcado con Tecnecio 99 metaestable ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). La captación de este radiofármaco guarda relación con el flujo sanguíneo y con su adsorción por parte de la fase mineral del hueso, fundamentalmente por el fosfato cálcico amorfo, lo que explica su avidez por las zonas donde está incrementada la actividad osteogénica. Las imágenes óptimas se obtienen a las 2-4 horas tras la administración del radiofármaco.

Los patrones gammagráficos más frecuentemente observados en la enfermedad metastásica ósea son: las lesiones múltiples (**Figura 4**), la infiltración difusa: *superscan* (**Figura 5**) y la lesión solitaria. La objetivación de múltiples áreas focales hipercaptantes distribuidas de forma aleatoria en el esqueleto axial es sugestiva de metástasis.



**Figura 4.** Paciente con metástasis óseas axiales y extra-axiales por carcinoma de próstata.



**Figura 5.** Paciente con metástasis óseas por carcinoma de próstata (patrón de *superscan*).

La realización de técnicas tomográficas (SPECT) mejora la seguridad del RO en el diagnóstico diferencial de lesiones dudosas, fundamentalmente, en las vértebras o la pelvis<sup>10,11</sup> (**Figura 6**). La reciente introducción de los equipos híbridos SPECT-TAC, permite aumentar el rendimiento diagnóstico de esta exploración: aumentando su especificidad, reduciendo el número de casos equívocos y facilitando la valoración de la posible existencia de complicaciones acompañantes como fracturas o compresión de médula espinal<sup>12,13</sup>.

La afectación metastásica ósea aparece en el 85 % de los pacientes que fallecen por cáncer de próstata<sup>14</sup>. El RO continúa siendo el método más sensible para la evaluación de las

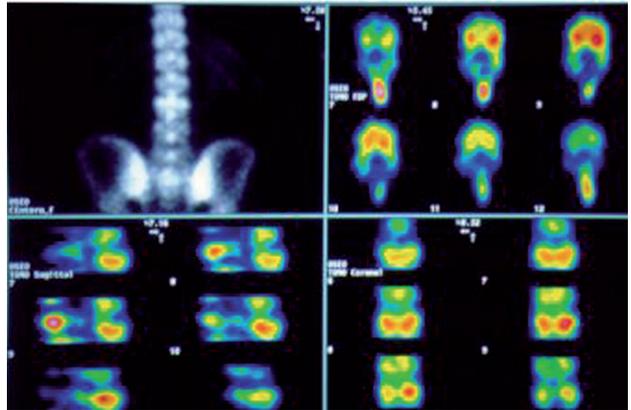
metástasis óseas, mostrándose superior a la valoración clínica, a la exploración radiológica y a la medición de la fosfatasa alcalina sérica<sup>15</sup>.

Es improbable que los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo tengan afectación metastásica ósea en el estadiaje inicial<sup>16</sup>. En un estudio reciente de Hirobe *et al*<sup>17</sup> sobre 366 pacientes, ninguno de los 161 pacientes con PSA <10 ng/ml tuvo metástasis óseas y sólo las presentó el 0,8 % de los pacientes con PSA >10 y <20 ng/ml, siendo el valor predictivo negativo de la técnica, el 99,2 %.

Respecto a la relación entre las metástasis óseas con el grado de Gleason, en el meta-análisis de Abuzallouf *et al*<sup>16</sup>, éstas aparecían en el 5,6 % de los pacientes con Gleason ≤7 y ascendían a un 29,9% en los casos de Gleason ≥8.

En nuestra serie sobre 117 pacientes, ninguno con PSA <20 ng/ml tuvo afectación metastásica ósea en el estadiaje inicial. De los pacientes con tumores bien diferenciados (Gleason 2-4), ninguno tuvo afectación ósea y ésta sólo se dio en un 10 % de los tumores moderadamente diferenciados (Gleason 5-6).

Por tanto, en estadiaje inicial de cáncer de próstata, solo debería realizarse el RO en aquellos pacientes con un riesgo elevado de metástasis óseas (niveles elevados de PSA, enfermedad localmente avanzada o un alto grado histológico de Gleason), así como los que presenten sintomatología de afectación del sistema músculo-esquelético.



**Figura 6.** El estudio SPECT muestra una metástasis en apófisis espinosa no visualizada en el RO convencional.

En el control evolutivo postratamiento, la gammagrafía ósea está indicada en:

- Pacientes con un PSA >10-20 ng/ml.
- En los pacientes sometidos a terapia antiandrogénica, ya que pueden mostrar metástasis óseas, incluso con valores normales de PSA.
- En aquéllos que se presenten con dolor óseo.
- En los que se produzca un brusco incremento del PSA<sup>18,19</sup>.

En la monitorización de la respuesta al tratamiento, el valor de la gammagrafía ósea es más limitado. El llamado “fenómeno de la llamarada” consiste en la observación de un aumento de la captación en las lesiones ya conocidas como respuesta al tratamiento quimioterápico. El significado de este hallazgo es incierto, aunque, algunos autores, creen que puede representar un signo de buen pronóstico. En los pacientes con tratamiento con bifosfonatos, se ha comprobado que la gammagrafía correlaciona bien con la respuesta terapéutica comparada con la confirmación patológica en la autopsia. Por último, la gammagrafía ósea es el documento objetivo que permite seleccionar a los pacientes con dolor óseo que van a ser tratados con radiofármacos<sup>2</sup>.

En el carcinoma de vejiga, el RO no está indicado ni para el estadiaje inicial ni en el seguimiento, a menos que exista sintomatología ósea<sup>20,21</sup>.

## GANGLIO CENTINELA

Se define como ganglio centinela el primer escalón linfático regional que recibe drenaje desde una zona donde asienta una lesión tumoral. La existencia o no de afectación de este primer ganglio es un predictor fiable del estado del resto de la cadena ganglionar. Por lo tanto, la utilidad y aplicabilidad de esta técnica, abarca todos los tumores cuya vía de diseminación principal es linfática (melanoma, mama, cabeza y cuello, genitales, colorrectal).

La técnica de detección del ganglio centinela consiste en la inyección de una pequeña cantidad de un trazador radiactivo (coloides marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ ) en las inmediaciones del tumor; en el caso del cáncer prostático, la inyección se realiza por vía transrectal y, en el cáncer de vejiga, en la pared muscular mediante cistoscopia. Los coloides inyectados emigran por vía linfática hasta alcanzar el primer ganglio de drenaje (ganglio centinela).

En el servicio de medicina nuclear, tras la inyección, se obtiene una imagen del mapa linfático regional (linfogammagrafía externa); posteriormente, el paciente es trasladado al quirófano donde se localiza el ganglio centinela mediante un equipo detector de radiaciones ionizantes (linfogammagrafía intraoperatoria); con este propósito, se utilizan sondas detectoras, que emiten un sonido que se intensifica cuando nos aproximamos al ganglio centinela. También están comenzando a emplearse pequeños equipos portátiles que, además de ser localizadores sónicos, permiten obtener imágenes (Figura 7).

La detección, localización y exéresis del ganglio centinela, permite dirigir el análisis anatomopatológico para conocer su posible afectación. Así, se logra alcanzar un diagnóstico selectivo y fiable, predictor de la infiltración del resto de la cadena linfática. En próstata y vejiga, obtenemos la información acerca de si la afectación linfática pélvica es uni o bilateral. Como consecuencia, en el caso de afectación unilateral se podrían acortar los tiempos de quirófano y, así, disminuir la morbilidad de una linfadenectomía pélvica bilateral, más extensa y agresiva<sup>2,22</sup>.



**Figura 7.** Sonda detectora (a la izquierda) y minigammacámara portátil (a la derecha).

## TRATAMIENTO DEL DOLOR ÓSEO METASTÁSICO

El tratamiento del dolor óseo metastásico es multidisciplinario e incluye distintas opciones terapéuticas (fármacos analgésicos, quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia externa) que pueden ser utilizadas de forma aislada, combinada o secuencial. Sin embargo, con la progresión de la enfermedad decrece la eficacia de estos tratamientos, a la vez que aumentan los efectos secundarios.

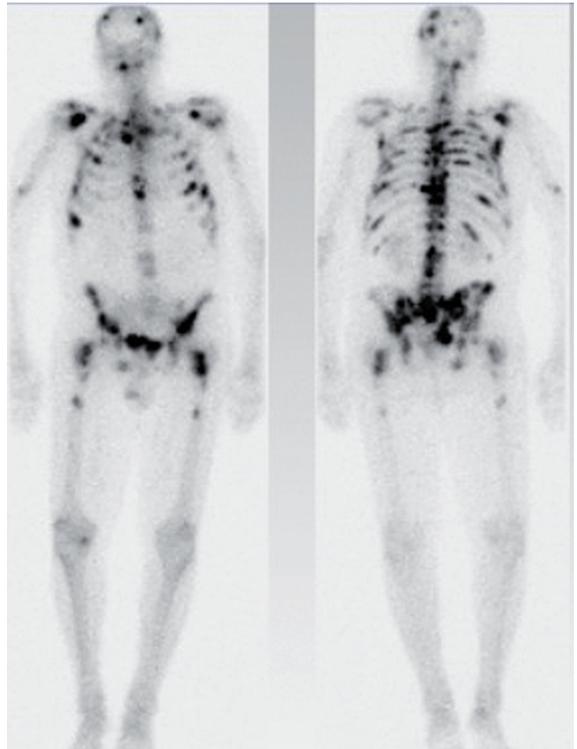
Una alternativa coste-efectiva, para el tratamiento paliativo del dolor óseo en pacientes con metástasis múltiples, es la utilización de radiofármacos que se concentran en las metástasis óseas, produciendo una irradiación específica de dichas áreas y, al mismo tiempo, minimizando los efectos secundarios. Con este propósito, se han utilizado multitud de radiofármacos, aunque, en nuestro país, únicamente están registrados: el  $^{89}\text{Sr}$  (estroncio) y el  $^{153}\text{Sm}$  (samario).

El efecto terapéutico se debe a la emisión de radiación beta. El  $^{89}\text{Sr}$  es un emisor beta puro con un rango medio de penetración en los tejidos blandos de 2,4 mm y una vida media de 50,5 días. El  $^{153}\text{Sm}$  tiene un periodo de desintegración de 46,3 horas, emite radiación beta con un rango medio de penetración de los tejidos blandos de 0,6 mm y, simultáneamente, radiación gamma, lo que permite su detección externa y, por tanto, obtener una gammagrafía como documento objetivo de su depósito en las zonas lesionales<sup>22</sup> (**Figura 8**).

Para la utilización de estos radiofármacos, se precisa comprobar la existencia de captación de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - difosfonatos en las metástasis; además, debido a los efectos secundarios del tratamiento (toxicidad de médula ósea), hay que disponer de una adecuada función hematológica (Hb >100 g/l, leucocitos >3x10<sup>9</sup>/l, plaquetas >100x10<sup>9</sup>/l); por último, debido a su normal eliminación fisiológica por el riñón, se requiere una adecuada función renal (urea <12 mmol/l, creatinina <200 mmol/l). La contraindicación es la existencia de una fractura patológica o de compresión medular.

El tratamiento se realiza de forma ambulatoria mediante la administración intravenosa lenta del radiofármaco sin que se requiera ninguna preparación específica. Excepcionalmente, puede producirse un ligero aumento del dolor óseo unos días después del tratamiento que desaparece, espontáneamente, en unas horas. El principal efecto secundario es la toxicidad hematológica (leucopenia, trombopenia) que, habitualmente, se recupera de forma espontánea. Si el tratamiento ha sido eficaz (respuesta satisfactoria para el control del dolor), puede repetirse el mismo cuando el paciente haya recuperado la función hematológica<sup>22</sup>.

El  $^{153}\text{Sm}$  suele tener un efecto terapéutico más rápido que el del  $^{89}\text{Sr}$  (días frente a semanas), siendo la duración del mismo de varios meses. Generalmente, más prolongado en el caso del  $^{153}\text{Sm}$ .



**Figura 8.** Rastreo de distribución del Samario. Paciente con múltiples metástasis óseas por carcinoma de próstata tratado con  $^{153}\text{Sm}$ .

## BIBLIOGRAFÍA

1. Manyak MJ , Javitt M, Kang PS, Kreuger WR, Storm ES. *The Evolution of Imaging in Advanced Prostate Cancer. Urol. Clin. N. Am.* 2006; 33:133-146.
2. Jana S, Blafox D. *Nuclear Medicine Studies of the Prostate, Testes, and Bladder. Semin. Nucl. Med.* 2006; 36:51-72.
3. Ross R, Harisinghani M. *New Clinical Imaging Modalities in Prostate Cancer. Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2006; 20:811-830.
4. Akin O, Hricak H. *Imaging of Prostate Cancer. Radiol. Clin. N. Am.* 2007; 45:207-222.
5. Fanti S, Nanni C, Ambrosini V, et al. *PET in Genitourinary Tract Cancer. Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007; 51:260-271.
6. Kwee SA, DeGrado TR, Talbot JN, et al. *Cancer Imaging with Fluorine-18-Labeled Choline Derivatives. Semin. Nucl. Med.* 2007; 37:420-428.
7. Langstesger W, Heinisch M, Fogelman I. *The role of Fluorodeoxyglucose, 18F-Dihydroxyphenylalanine, 18F-Choline and 18F-Fuoride in Bone Imaging with Emphasis on Prostate and Breast. Semin. Nucl. Med.* 2006; 36:73-92.
8. Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, Metser U. *18F-Fluoride Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography. Semin. Nucl. Med.* 2007; 37:462-469.
9. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. *The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: 99mTc-MDP Planar Bone Scintigraphy, Single-and Multi-Field-of-View SPECT, 18F-Fluoride PET, and 18F-Fluoride PET/TC. J. Nucl. Med.* 2006; 47:287-297.
10. Nozaki T, Yasuda K, Akashi T, Fuse H. *Usefulness of single photon emission computed tomography imaging in the detection of lumbar vertebral metastases from prostate cancer. Int. J. Urol.* 2008; 15(6):516-9.

11. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, et al. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q. J. Nucl. Med.* 2001; 45(1): 27-37.
12. Buck AK, Nekolla SG, Ziegler SI, Drzezga A. SPECT-CT. *J. Nucl. Med.* 2008; 49:1305-1319.
13. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic and hybrid modalities. *J. Nucl. Med.* 2005; 46:1356-1367.
14. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.* 1984; 11(2):205-220.
15. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. *Eur. Urol.* 2008; 53(1):68-80. Epub. 2007 Sep.19.
16. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J. Urol.* 2004; 171:2122-2127.
17. Hirobe M, Takahashi A, Hisasue S, Kitamura H, Kunishima Y, Masumori N, et al. Bone Scanning - Who Needs it Among Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer? *Jpn J. Clin. Oncol.* 2007; 37:788-92.
18. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J. Urol.* 1995; 154(6):2128-2131.
19. Leibman BD, Dilliougugil O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995; 76(12): 2530-2534.
20. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging bladder carcinoma. *Acta Radiol.* 1988; 29(2):251-252.

21. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. *European Association of Urology (EAU). Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. Eur Urol. 2011 Jun;59(6):1009-18. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.023. Epub. 2011 Mar 23.*
22. Pons F, Fuster D, Vidal-Sicart S. *Tratamiento paliativo del dolor óseo metastásico. Rev. Esp. Med. Nuclear 2003; 22:429-438.*

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti