

Original

Heterogeneidad del tumor primario en la PET/TC con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA previa al tratamiento para la predicción de la recurrencia bioquímica en el cáncer de próstataS. Gülbahar Ateş^{a,*}, B.B. Demirel^b, E. Kekilli^c, E. Öztürk^d y G. Uçmak^b^a Department of Nuclear Medicine, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum, Turkey^b Department of Nuclear Medicine, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey^c Department of Radiation Oncology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey^d Department of Urology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de marzo de 2024

Aceptado el 12 de junio de 2024

On-line el 14 de septiembre de 2024

Palabras clave:

PET [⁶⁸Ga]Ga-PSMA

Cáncer de próstata

Radiómica

Análisis de textura

Heterogeneidad tumoral

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es investigar el valor del análisis de textura de los tumores primarios en PET con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA pretratamiento en la predicción del desarrollo de recurrencia bioquímica (RB) en pacientes con cáncer de próstata que se sometieron a terapia radical.**Métodos:** Se incluyeron en el estudio 51 pacientes con adenocarcinoma de próstata que se realizaron una PET/TC con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 pretratamiento y se sometieron a radioterapia (RT) con intención curativa o prostatectomía radical (PR). Se registraron las características demográficas, clínico-patológicas, la presencia de RB y la última fecha de seguimiento de los pacientes. Los parámetros de textura y convencionales de la PET (valor máximo de captación estandarizado [SUV_{máx}], lesión total-PSMA [TL-PSMA] y volumen tumoral de PSMA [PSMA-TV]) se obtuvieron a partir de imágenes PET/TC utilizando el programa LifeX. Los parámetros se agruparon utilizando el índice de Youden en el análisis ROC. Los factores que predicen la RB se determinaron mediante análisis de regresión de Cox.**Resultados:** Veintinueve (56,9%) pacientes recibieron RT curativa primaria, mientras que los 22 (43,1%) pacientes restantes se sometieron a PR. Cinco (22,7%) pacientes con PR y 3 (10,3%) pacientes con RT curativa desarrollaron RB durante el seguimiento. El nivel de gris mínimo basado en la intensidad (p = 0,050), la varianza de la suma GLCM (p = 0,019) y la prominencia del grupo GLCM (p = 0,050) se asociaron con RB en el análisis univariado. El nivel de gris mínimo basado en la intensidad (p = 0,009) y la varianza de la suma GLCM (p = 0,004) fueron predictores independientes de RB en el análisis multivariado.**Conclusión:** La heterogeneidad tumoral en la PET con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA previa al tratamiento se asocia con un alto riesgo de RB en pacientes con CaP que se sometieron a terapias definitivas.

© 2024 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Primary Tumor Heterogeneity on Pre-treatment [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT for the Prediction of Biochemical Recurrence in Prostate Cancer

ABSTRACT

Keywords:

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET

Prostate cancer

Radiomics

Texture analysis

Tumor heterogeneity

Purpose: The aim of this study is to research the value of the texture analysis of primary tumors in pre-treatment [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET in the prediction of the development of biochemical recurrence (BCR) in prostate cancer patients who underwent definitive therapies.**Methods:** Fifty-one patients with prostate adenocarcinoma who had a pre-treatment [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT and underwent definitive radiotherapy (RT) or radical prostatectomy (RP) were included in the study. Demographics, clinicopathologic features, the presence of BCR, and the last follow-up date of patients were recorded. Textural and conventional PET parameters (maximum standardized uptake value (SUV_{max}), total lesion-PSMA (TL-PSMA), and PSMA-tumor volume (PSMA-TV)) were obtained from PET/CT images using LifeX program. Parameters were grouped using the Youden index in ROC analysis. Factors predicting the BCR were determined using Cox regression analyses.Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.remnie.2024.500032>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sdsdglbhr@gmail.com (S. Gülbahar Ateş).<https://doi.org/10.1016/j.remnie.2024.500032>

2253-654X/© 2024 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Results: Twenty-nine (56.9%) patients have received primary curative RT, while the remaining 22 (43.1%) patients have undergone RP. 5 (22.7%) patients with RP and 3 (10.3%) patients with curative RT have developed BCR during the follow-up. INTENSITY-BASED-minimum grey level ($P=.050$), GLCM-sum variance ($P=.019$), and GLCM-cluster prominence ($P=.050$) were associated with BCR in univariate analysis. INTENSITY-BASED-minimum grey level ($P=.009$) and GLCM-sum variance ($P=.004$) were found as independent predictors of BCR in the multivariate analysis.

Conclusion: Tumor heterogeneity on pre-treatment [^{68}Ga]Ga-PSMA PET is associated with a high risk of BCR in PCa patients who underwent definitive therapies.

© 2024 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más común en los varones a nivel mundial, después del cáncer de pulmón, según la base de datos GLOBOCAN 2020 de la Organización Mundial de la Salud¹. La presentación clínica del CaP revela un amplio espectro, que va desde una enfermedad localizada de bajo riesgo que podría someterse a vigilancia activa hasta una enfermedad metastásica de alto riesgo que causa mortalidad y morbilidad^{2,3}. Además, los pacientes con enfermedad confinada al órgano en el momento del diagnóstico pueden tener resultados oncológicos sustancialmente diferentes durante el seguimiento. Entre el 27 y el 53% de todos los pacientes que se someten a una prostatectomía radical (PR) o radioterapia (RT) desarrollan un aumento del antígeno prostático específico (PSA)⁴.

Se han buscado varios biomarcadores y métodos de estratificación de riesgo como predictores de resultados en el CaP. Especialmente la puntuación en la escala de Gleason- grado de ISUP, el PSA total (tPSA) y el estadio clínico T se utilizan ampliamente para este propósito^{4,5}. Los sistemas de clasificación de riesgo para la recurrencia bioquímica (RB) basados en estos parámetros son recomendados y utilizados universalmente en pacientes con CaP localizado y localmente avanzado^{4,6}. Sin embargo, todavía existe la necesidad de biomarcadores pronósticos adicionales para predecir la RB y guiar el tratamiento en la gestión del CaP.

El CaP es una enfermedad heterogénea en múltiples niveles, como el morfológico, el genotípico y el fenotípico. Las características histomorfológicas y moleculares del tumor exhiben una notable diversidad entre diferentes pacientes (heterogeneidad interpaciente), diferentes focos tumorales en un paciente (heterogeneidad intertumoral) y dentro de un tumor dado (heterogeneidad intratumoral). Se ha destacado que estas heterogeneidades podrían resultar en fenotipos celulares distintos que contribuyen al comportamiento biológico general de un cáncer⁷⁻⁹. Se sabe que la heterogeneidad tumoral está asociada con la resistencia al tratamiento, el pronóstico y la supervivencia¹⁰.

Por lo tanto, la determinación de la heterogeneidad tumoral de manera no invasiva podría ser un enfoque prometedor para la medicina personalizada. En varios tipos de cáncer, diferentes modalidades de imagen molecular, dependiendo de los agentes radiofarmacéuticos utilizados, pueden ser útiles en la evaluación no invasiva de diversas propiedades moleculares y heterogeneidades, como el metabolismo de la glucosa y la expresión de receptores.

Los agentes de tomografía por emisión de positrones (PET) dirigidos al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), especialmente el galio-68 ([^{68}Ga]Ga)-PSMA, se utilizan ampliamente en la estadificación y reestadificación de pacientes con CaP. Se ha demostrado que la PET con [^{68}Ga]Ga-PSMA es superior a las modalidades de imagen convencionales en términos de estadificación y evaluación de la RB en el CaP^{11,12}. Diversos estudios han evaluado ampliamente el valor pronóstico de los parámetros semicuantitativos de la expresión de PSMA, como el valor máximo de captación estandarizado (SUVmáx), la lesión total-PSMA (TL-PSMA)

y el volumen tumoral-PSMA (PSMA-TV). Aunque se ha demostrado su relación con diversas características clinicopatológicas pronósticas (GS, PSA, la presencia de ganglios linfáticos metastásicos o metástasis a distancia y el estadio patológico T, etc.) en el CaP, su capacidad pronóstica para predecir el curso de la enfermedad parece ser limitada por ahora¹³⁻¹⁶. Por lo tanto, se requieren biomarcadores de imagen mejorados y su combinación con características clinicopatológicas para una gestión efectiva del paciente.

La radiómica, un campo de investigación en rápido crecimiento, se puede definir como la extracción, análisis e interpretación de características cuantitativas de imágenes a gran escala a partir de imágenes médicas. Proporciona una gran cantidad de datos únicos que no pueden ser evaluados a simple vista, ni siquiera por expertos. El análisis de textura es una técnica destacada de la radiómica que evalúa la distribución y la interconexión de los niveles de escala de grises en píxeles o vóxeles. El análisis de textura incluye características presentes en el análisis radiómico. Ofrece una evaluación cuantitativa objetiva de la heterogeneidad tumoral in vivo. Por lo tanto, el objetivo del análisis de textura es generar modelos diagnósticos, predictivos y pronósticos utilizando biomarcadores de imágenes para responder a una pregunta clínica específica, como la discriminación de nódulos pulmonares benignos y malignos, la determinación de perfiles tumorales agresivos y los resultados del paciente (supervivencia, respuesta a la terapia, etc.)¹⁷⁻¹⁹.

Numerosos estudios sobre el análisis de textura de imágenes de tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y PET en varios tipos de cáncer han revelado resultados prometedores. Aunque el número de estudios sobre el análisis de textura de PET con PSMA en CaP es limitado, la mayoría de ellos se centran en la predicción de la clasificación de riesgo bajo-alto, la presencia de ganglios linfáticos metastásicos pélvicos y el grado ISUP-GS²⁰⁻²³. Nuestra hipótesis en el presente estudio fue que las características de textura de los tumores primarios de próstata en la PET con [^{68}Ga]Ga-PSMA previo al tratamiento podrían predecir el desarrollo de RB en pacientes con CaP que se sometieron a terapias definitivas. Esto podría ser beneficioso para la gestión e intensificación del tratamiento en esos pacientes. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue evaluar el papel del análisis de textura de los tumores primarios en la PET con [^{68}Ga]Ga-PSMA previa al tratamiento en la predicción del desarrollo de RB en pacientes con CaP que se sometieron a RT o PR definitivas.

Material y métodos

Población de pacientes

Este estudio retrospectivo fue aprobado por el comité de ética local (número: 2023-01/17). No se requirió el consentimiento informado. En el presente estudio, se evaluaron los pacientes con adenocarcinoma de próstata que habían tenido un PET/TC con [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 previo al tratamiento. En nuestro centro, los pacientes con una puntuación de Gleason ≥ 7 o PSA total $\geq 10,0\text{ ng/ml}$ (grupos de riesgo intermedio o alto) son elegibles

para una PET/TC con [^{68}Ga]Ga-PSMA previa al tratamiento. Además, los pacientes con hallazgos radiológicamente sospechosos pueden someterse a una imagen de PET/TC con [^{68}Ga]Ga-PSMA antes del tratamiento.

Los pacientes con adenocarcinoma de próstata que tenían una PET/TC con [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 antes del tratamiento y que mostraron un tumor primario de próstata positivo para PSMA sin metástasis a distancia, que se sometieron a RT o PR definitivas, y que tuvieron una duración de seguimiento suficiente (al menos 6 meses) fueron incluidos en el presente estudio. Se excluyeron del estudio los pacientes que recibieron tratamiento (quimioterapia, RT, cirugía, etc.) para el CaP antes del PET/TC con [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 o que tuvieron un segundo cáncer primario.

Características clinicopatológicas

Se utilizó el sistema de información del hospital para evaluar las características demográficas de los pacientes y sus historias clínicas. Se registraron los valores de tPSA al diagnóstico, tPSA nadir después de las terapias definitivas, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa. Se evaluaron la puntuación en la escala de Gleason (GS), los grados ISUP, el porcentaje de malignidad en la biopsia, el número de biopsias positivas y biopsias con grados ISUP 4-5, la positividad del margen quirúrgico, los estadios patológicos N y T, la presencia de invasión perineural, extensión extraprostática e invasión de vesículas seminales a partir de los informes de anatomía patológica. Se evaluaron los grupos de riesgo (riesgo bajo: tPSA < 10 y grado ISUP 1, riesgo intermedio: tPSA = 10-20 o grado ISUP 2/3, y riesgo alto: tPSA > 20 o grado ISUP 4/5) según los grados ISUP y los valores de tPSA al diagnóstico. Se registraron los planes de RT y cirugía de los pacientes. Finalmente, se evaluó el desarrollo de la RB durante el seguimiento. Se define RB como un aumento de 2 ng/ml o más por encima del nadir del PSA después de la RT y detectabilidad consecutiva del PSA ($\geq 0,2$ ng/ml) después de la PR. El tiempo hasta la RB se calculó a partir de la fecha de las terapias con intención curativa. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o la última visita médica.

Adquisición de la PET/TC

El [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 se administró por vía intravenosa a una dosis de 0,05 mCi/kg de peso corporal. El rango de actividad inyectada fue de 3,5 a 6,0 mCi. Las imágenes de PET/TC se obtuvieron utilizando un dispositivo Siemens Biograph® TruePoint® 6 PET/TC tridimensional al menos 60 min después de la inyección de [^{68}Ga]Ga-PSMA-11. El escáner PET y el escáner TC multidetector con cortes de 3 mm obtuvieron imágenes simultáneas en la misma sesión. La duración de cada posición (bed) fue de 3,5 min. Se realizó la adquisición de imágenes desde el vértice hasta la mitad del muslo. Se realizaron imágenes de TC de baja dosis sin contraste yodado intravenoso para corrección de atenuación y correlación anatómica.

Análisis de las imágenes

En este estudio, se utilizó el *software* de extracción de características locales de imágenes (LIFEx, por sus siglas en inglés) para el análisis de textura. Las imágenes PET/TC con [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 de los pacientes se cargaron en LIFEx versión 7.3 en formato DICOM²⁴. LIFEx es un paquete de *software* integral diseñado para el análisis de imágenes médicas, específicamente diseñado para radiómica y análisis de textura. Es un *software* gratuito y fácil de usar que proporciona una plataforma robusta para extraer una amplia gama de características cuantitativas de datos de imágenes médicas, incluidas las exploraciones PET, TC y RM.

En el presente estudio, en las imágenes PET, se dibujaron volúmenes de interés (VOIs) manualmente en la región de la glándula prostática que mostraba visualmente un aumento en la captación de [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 cuando la imagen PET se configuró en 0-7,5 veces el máximo valor de captación estandarizado (SUVmáx), realizado por un especialista experimentado en medicina nuclear (fig. 1). Se utilizó un umbral del 40% del SUVmáx para definir los VOIs. Se midieron los parámetros PET convencionales como SUVmáx, SUVmedio, PSMA-TV (volumen de PSMA) y TL-PSMA (TV-PSMAxSUVmedio).

LIFEx se ejecutó utilizando los siguientes parámetros de entrada: 64 niveles de gris para re-muestrear el contenido de la ROI, realizada mediante re-muestreo absoluto en 64 bins y unidades SUV entre un mínimo de 0 y un máximo de 40. El re-muestreo espacial se estableció en $4 \times 4 \times 4$ mm. Las características extraídas de las imágenes PET incluyen parámetros de primer orden (morfológicos, basados en intensidad, basados en intensidad local e histograma de intensidad) y parámetros de textura de segundo orden (matriz de co-ocurrencia de niveles de gris (GLCM), matriz de longitud de ejecución de niveles de gris (GLRLM), matriz de diferencia de tono gris del vecindario (NGTDM), matriz de longitud de zona de tamaño de niveles de gris (GLSZM) (tabla 1). Se incluyeron características compatibles con la iniciativa de estandarización de biomarcadores de Imagen (IBSI) en los análisis.

Además, se evaluaron los estadios mTNM de los pacientes en PET/TC con [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 según lo descrito en la literatura²⁵.

Análisis estadístico

Se llevaron a cabo análisis estadísticos utilizando el *software* SPSS® versión 25. Se calcularon los valores óptimos de corte utilizando el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1) a partir de los análisis de curvas *receiver-operating characteristics* (ROC). Los parámetros PET convencionales y las características de textura se dividieron en 2 grupos según los valores óptimos de corte. Se realizaron análisis de regresión de Cox para identificar predictores de RB en análisis univariados y multivariados. Las variables altamente correlacionadas ($r > 0,7$) fueron excluidas de los análisis para prevenir la multicolinealidad.

El análisis de supervivencia libre de RB se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier. Se utilizó un nivel de error tipo 1 del 5% para inferir la significación estadística. Las curvas de Kaplan-Meier se exportaron desde SPSS® y posteriormente se combinaron en un solo gráfico utilizando Inkscape v.1.3.2, un editor de gráficos vectoriales gratuito y de código abierto.

Resultados

Se incluyeron 51 pacientes con CaP en el presente estudio. Las características clinicopatológicas de los pacientes se muestran en la tabla 2. La edad media de los pacientes fue de $67,2 \pm 6,7$ (rango: 54-82) años. El número total de pacientes con CaP de bajo/intermedio riesgo y alto riesgo fue de 17 (33,3%) y 34 (66,7%), respectivamente. De los pacientes, 29 (56,9%) recibieron RT curativa primaria, mientras que los 22 restantes (43,1%) se sometieron a PR.

La duración media del seguimiento fue de $23,3 \pm 12,7$ meses. Durante el seguimiento, 5 (22,7%) pacientes con PR y 3 (10,3%) pacientes con RT curativa desarrollaron RB. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,268$). La media de supervivencia libre de RB fue de $48,1 \pm 2,8$ meses (IC del 95%: 42,6-53,6). Se encontró que la supervivencia libre de RB fue del 95,6% a 1 año, del 86,8% a 2 años y del 75,7% a 3 años (fig. 2, curva roja).

Se encontró que no hay una asociación significativa entre las características clinicopatológicas, los parámetros PET convencio-

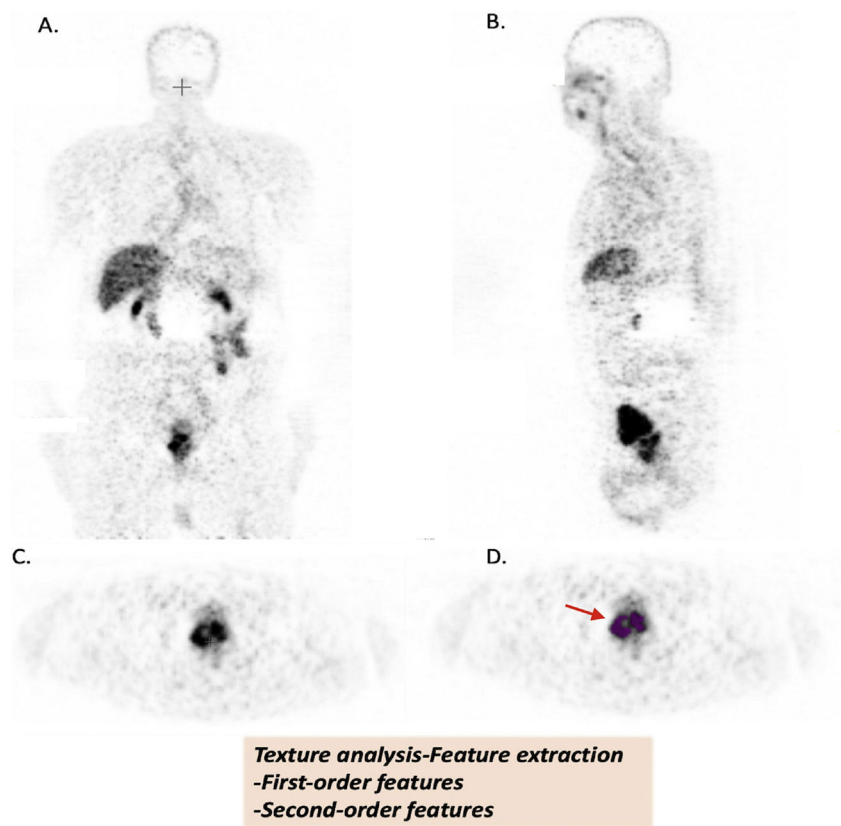


Figura 1. Análisis de texturas de las imágenes de [⁶⁸Ga]Ga-PSMA (A: coronal; B: sagital; C: axial; D: imágenes en corte axial con VOI (flecha roja)) Las imágenes de los pacientes se cargaron en formato DICOM (A-B-C-D). Los volúmenes de interés (VOI) de los tumores primarios de próstata se dibujaron de forma semiautomática. Las lesiones del tumor primario se segmentaron utilizando el 40% del valor máximo en el VOI como umbral (D). Se extrajeron características de textura de los VOI de los tumores.

Tabla 1
Parámetros de textura extraídos de las imágenes de PET con ⁶⁸Ga PSMA

Características de primer orden	Morfológicas	Área de superficie, relación superficie/volumen, compacidad, desproporción esférica, centro de cambio de masa, intensidad integrada
	Basadas en la intensidad	Media, varianza, asimetría, curtosis, mediana, nivel de gris mínimo, percentil 10, percentil 90, nivel de gris máximo, rango intercuartílico, rango, media robusta de la desviación absoluta, coeficiente de variación, área bajo la curva-CSH, energía, error cuadrático medio
	Basadas en intensidad local Histograma de intensidad	pico de intensidad global (1 ml), Media, varianza, asimetría, curtosis, media de la desviación absoluta, media robusta de la desviación absoluta, mediana de la desviación absoluta, coeficiente de variación, coeficiente de dispersión del cuartil, entropía log 10, entropía log2, área bajo la curva-CSH, uniformidad, gradiente máximo del histograma, gradiente mínimo del histograma
Características de segundo orden	Matriz de co-ocurrencia del nivel de gris (GLCM)	Varianza del conjunto, entropía del conjunto log 2, diferencia de varianza, diferencia de entropía, suma promedio, varianza de suma, suma de la entropía, contraste, disimilitud, diferencia inversa normalizada, momento de diferencia inversa normalizada, varianza inversa, correlación, autocorrelación, sombra del clúster, prominencia del clúster
	Matriz de longitud de ejecución del nivel de gris (GLRLM)	Énfasis a corto plazserSRE), énfasis a largo plazo (LRE), énfasis de ejecución de alto nivel de gris (HGLRE), énfasis de bajo nivel de gris a corto plazo (SRLGLE), énfasis de alto nivel de gris a corto plazo (SRHGLE), énfasis de bajo nivel de gris a largo plazo (LRLGLE), énfasis de alto nivel de gris a largo plazo (LRHGLE), no uniformidad del nivel de gris (GLNU), no uniformidad de la longitud de ejecución (RLNU)
	Matriz de diferencia de tono gris de vecindario (NGTDM)	Grosería, contraste, complejidad, fuerza
	Matriz de longitud de zona del nivel de gris (GLSZM)	Énfasis en zonas pequeñas (SZE), énfasis en zona grande (LZE), énfasis de la zona de bajo nivel de gris (LGLZE), énfasis de la zona de alto nivel de gris (HGLZE), énfasis de la zona pequeña de bajo nivel de gris (SZLGE), énfasis de la zona pequeña de alto nivel de gris (SZHGLE), varianza del nivel de gris (GLV), varianza del tamaño de la zona (ZSV), entropía del tamaño de la zona (ZSE)

Tabla 2
Características clinicopatológicas de los pacientes

Características clinicopatológicas	Media ± DE o mediana (mín-máx) o N (%)
Edad	67,2 ± 6,7 (54-82)
PSA total (ug/l)	12,85 (3,3-323,0)
ISUP grado	
Grado 1-3	24 (47,1%)
Grado 4-5	27 (52,9%)
Estratificación del riesgo	
Bajo-intermedio	17(33,3%)
Alto	34(66,7%)
Número de biopsias positivas	7 (1-12)
Número de biopsias con ISUP grado 4-5	1 (0-12)
Presencia de invasión perineural	
Positiva	25 (49,0%)
Negativa	5 (9,8%)
Desconocido	21 (41,2%)
Fosfatasa alcalina	65,6 (33,0-175,0)
Lactato deshidrogenasa	182,9 ± 27,8 (127-149)
Hallazgos de la PET/TC con ⁶⁸ GaPSMA	
Tumor primario	
SUVmáx (g/ml)	11,6 (3,9-91,2)
SUVmedio (g/ml)	6,8 (2,1-47,5)
PSMA-volumen tumoral (PSMA-TV) (cm ³)	10,4 (1,3-49,8)
Lesión total-PSMA (TL-PSMA)	73,0 (17,6-2350,47)
miT estadio	
miT2	31 (60,8%)
miT3-4	20 (39,2%)
miN estadio	
miN0	33 (64,7%)
miN1	18 (35,3%)
Radioterapia curativa como tratamiento primario	29 (56,9%)
Radioterapia pelviana	23 (79,3%)
Aplicación de boost para adenopatías pelvianas	14 (48,3%)
TDA con radioterapia	
TDA neoadyuvante	23 (79,3%)
TDA concomitante	5 (17,2%)
No TDA	1 (3,4%)
Prostatectomía radical + linfadenectomía pelviana	22 (43,1%)
Hallazgos histológicos de la prostatectomía radical (n = 19)	
Extensión extraprostática	13 (68,4%)
Invasión de vesículas seminales	8 (42,1%)
Positividad de los márgenes quirúrgicos	8 (42,1%)
Positividad de las adenopatías (pN ⁺)	4 (21,1%)
Estadio T histopatológico	
Pt2	4 (21,1%)
pT3	15 (78,9%)
tPSA nadir (μg/l)	0,015 (0,0-0,90)
Duración del seguimiento (meses)	23,3 ± 12,7
Recurrencia bioquímica	
Radioterapia	3/29 (10,3%)
Prostatectomía radical	5/22 (22,7%)
Total	8/51 (15,7%)

PSA: antígeno prostático específico; TDA: terapia de privación androgénica; tPSA: antígeno prostático específico total.

Tabla 3
Resultados del análisis univariado de las características clinicopatológicas y los parámetros convencionales de la PET

Parámetros	Valor de p	Parámetros	Valor de p
Edad	0,364	Fosfatasa alcalina	0,130
ISUP grado	0,650	Lactato deshidrogenasa	0,746
tPSA	0,259	Plan de hormonoterapia	0,744
Estratificación de riesgo (bajo, intermedio, alto)	0,502	RT: boost	0,539
Terapia con intención radical (RT vs. PR)	0,149	RT: pélvis	0,078
Linfadenectomía pelviana	0,877	SUVmáx del tumor primario	0,380
tPSA nadir	0,068	SUVmedio del tumor primario	0,337
Porcentaje de malignidad en la biopsia	0,789	PSMA-TV del tumor primario	0,545
Número de biopsias positivas	0,974	TL-PSMA del tumor primario	0,445
Número de biopsias con ISUP grado 4-5	0,886	Estadio miT	0,499
Presencia de invasión perineural	0,598	Estadio miN	0,151
Presencia de extensión extraprostática	0,568		
Presencia de invasión de vesículas seminales	0,366		
Positividad de los márgenes quirúrgicos	0,628		
EsTAdio pN [±]	0,897		
EsTAdio pT	0,606		

PET: tomografía por emisión de positrones; PR: prostatectomía radical; RT: radioterapia; tPSA: antígeno prostático específico total.

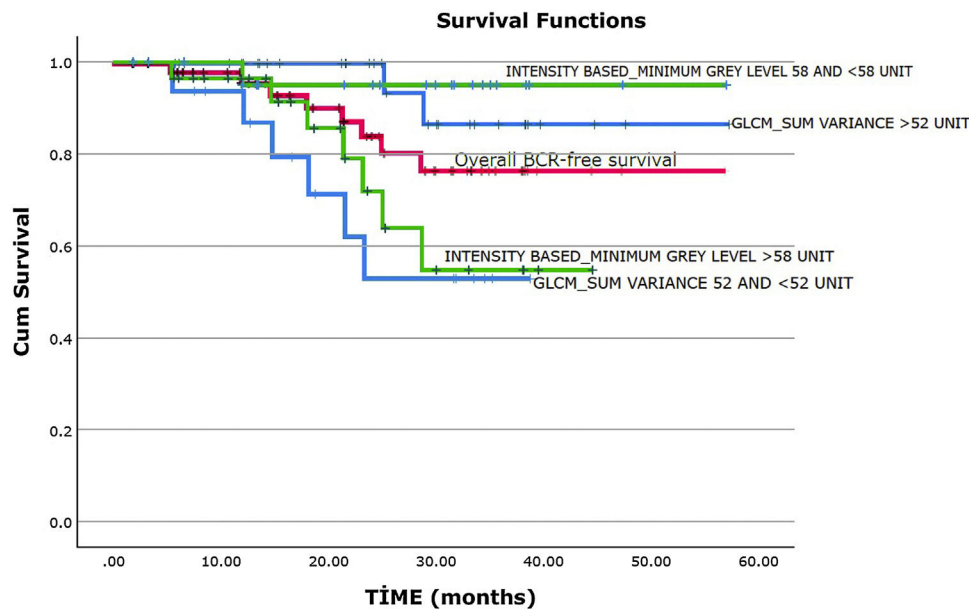


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier que ilustran la supervivencia libre de RB en todos los pacientes (curvas rojas). Curvas de Kaplan-Meier según la varianza de la suma de GLCM (curvas azules) y el nivel de gris mínimo basado en la intensidad (curvas verdes).

Tabla 4
Parámetros asociados significativamente con la RB en los análisis univariados y multivariados

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
Basado en intensidad-nivel de gris mínimo	8,174	0,996-67,04	0,050	38,636	2,44-609,91	0,009
GLCM-varianza de suma	0,147	0,030-0,729	0,019	0,036	0,004-0,355	0,004
GLCM-prominencia de clúster	3,971	0,988-15,96	0,050			

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; RB: recurrencia bioquímica; tPSA: antígeno prostático específico total.

nales y el desarrollo de RB en los análisis univariados (todos los $p > 0,05$, [tabla 3](#)). Los parámetros asociados significativamente con RB en los análisis univariados y multivariados se muestran en la [tabla 4](#). Entre las características de primer orden, solo el nivel mínimo basado en intensidad de gris (INTENSITY-BASED-minimum grey level) mostró asociación con RB en los análisis univariados ($p = 0,050$). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de RB y las demás características de primer orden en los análisis univariados ([tabla suplementaria 1](#)). Los parámetros de suma de varianza GLCM ($p = 0,019$) y prominencia de clúster GLCM ($p = 0,050$) estuvieron significativamente asociados con el desarrollo de RB en los análisis univariados ([tabla 4](#)). Sin embargo, no hubo asociación significativa entre las otras características de segundo orden y el desarrollo de RB en los análisis univariados ([tabla suplementaria 2](#)). El nivel mínimo basado en intensidad de gris (INTENSITY-BASED-mínimo nivel de gris) ($p = 0,009$) y la varianza de suma GLCM ($p = 0,004$) se identificaron como predictores independientes de RB en el análisis multivariado, al incluir los parámetros de INTENSITY-BASED-mínimo nivel de gris, varianza de suma GLCM y prominencia de clúster GLCM ([tabla 4](#)). En el análisis de Kaplan-Meier, se demostró que un valor más bajo de la varianza de suma GLCM (≤ 52 unidades) se asoció con una menor supervivencia libre de RB en comparación con valores más altos (> 52 unidades) (media de $28,6 \pm 3,2$ vs. $53,2 \pm 2,6$ meses, $p = 0,007$, [fig. 2](#), curvas azules), y un valor más alto de nivel mínimo basado en intensidad de gris (> 58 unidades) se asoció con una peor supervivencia libre de RB en comparación con valores más bajos (≤ 58 unidades) (media de $34,1 \pm 3,1$ vs. $54,8 \pm 2,2$ meses, $p = 0,020$, [fig. 2](#), curvas verdes).

Discusión

La identificación precoz de los pacientes con CaP que tienen un peor pronóstico y desarrollarán RB durante el seguimiento es crucial para intensificar el tratamiento o evitar tratamientos innecesarios y sus efectos secundarios. Aunque el análisis radiómico de la RM ha sido evaluado por muchos estudios para predecir RB en pacientes con CaP²⁶, existen estudios limitados sobre el análisis radiómico de las imágenes PET con PSMA en este tema²⁷. En el presente estudio, al examinar conjuntamente las características clinicopatológicas, los parámetros PET convencionales y texturales para predecir el desarrollo de RB en pacientes con CaP que recibieron terapias definitivas, solo algunos parámetros de textura obtenidos de las imágenes PET PSMA mostraron un valor robusto para la predicción de RB en estos pacientes.

Los parámetros PET convencionales relacionados con la expresión de PSMA (SUVmáx, SUVmedio, PSMA-TV, TL-PSMA) y la estadificación miTNM basada en imágenes PET PSMA han sido evaluados en varios estudios para la predicción de RB en pacientes con CaP^{16,28-31}. En el presente estudio, se demostró que no existe una asociación significativa entre estos parámetros y el desarrollo de RB en pacientes con CaP que recibieron RT o PR definitivas. A diferencia de nuestro estudio, el estudio de Wang et al., ha mostrado que los estadios miT y miN, SUVmedio, SUVmáx y PSMA-TV de las lesiones primarias de próstata en [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET preoperatorias estaban asociadas con la supervivencia libre de RB y, además, el estadio miT y PSMA-TV son predictores independientes para la supervivencia libre de RB en pacientes con CaP que se sometieron a PR¹⁶. De manera similar, el estadio miT y SUVmáx

en PET/TC con ligando PSMA fueron indicados como predictores superiores para RB en pacientes con CaP que se sometieron a PR²⁹. Además, los valores de SUV_{máx} y la captación de PSMA en los tumores primarios se encontraron asociados con RB en pacientes con CaP que se sometieron a PR según varios estudios^{28–30}. Sin embargo, en consonancia con nuestro estudio, en el estudio de Spohn et al., los valores de SUV_{máx} extraídos de la próstata no estuvieron asociados con la supervivencia libre de RB en pacientes con CaP que recibieron RT definitiva³¹. Aunque se sabe que la expresión de PSMA está correlacionada con el grado histológico del tumor y juega un papel complejo en el comportamiento agresivo del tumor^{28,32,33}, estas discrepancias entre los resultados de los estudios podrían deberse a las diversas poblaciones de pacientes y diseños de estudio utilizados. En el presente estudio, se examinaron especialmente los pacientes con CaP que recibieron todas las terapias definitivas (PR o RT definitiva). Por lo tanto, nuestro objetivo fue determinar predictores del comportamiento agresivo del tumor relacionado con RB en estas poblaciones de pacientes, independientemente de las opciones de terapia definitiva, y obtener una estratificación inicial del riesgo. En consecuencia, en el presente estudio, los parámetros PET convencionales no se asociaron con el desarrollo de RB, mientras que solo algunos parámetros de textura fueron predictores independientes de RB en pacientes con CaP que recibieron terapias definitivas.

El análisis de textura de imágenes médicas refleja la variación espacial subyacente y la heterogeneidad de las intensidades de los vóxeles dentro de un tumor. En los últimos años, se ha sugerido cada vez más que el análisis de textura podría proporcionar conocimientos predictivos y pronósticos valiosos en varios tipos de cáncer. Consistente con la tendencia de la literatura, el presente estudio ha demostrado que ciertos parámetros de textura derivados de la PET con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA antes del tratamiento tienen un papel predictivo destacado en el desarrollo de RB en pacientes con CaP. En nuestro estudio, mientras que el nivel de gris mínimo basado en intensidad, la varianza de suma GLCM y la prominencia de clúster GLCM mostraron estar asociados con el desarrollo de RB en análisis univariados, solo los parámetros de nivel de gris mínimo basado en intensidad y varianza de suma GLCM fueron identificados como predictores independientes de RB en el análisis multivariado.

Las características de textura son la digitalización de los valores de intensidad de gris de píxeles o vóxeles en niveles definidos, como matrices. Cada característica intenta describir las diversas tendencias de heterogeneidad como asimetría, similitud, aleatoriedad, diversidad, etc. Las características basadas en intensidad describen cómo se distribuyen los niveles de gris dentro de la región de interés (ROI), mientras que la GLCM es una matriz que expresa cómo se combinan los niveles de gris discretizados de píxeles o vóxeles vecinos en un volumen 3D a lo largo de una dirección de la imagen. La varianza de suma GLCM cuantifica la desviación del valor promedio de nivel de gris del vóxel, lo que refleja la similitud en los valores de nivel de gris. La prominencia del clúster GLCM expresa la asimetría en los valores de nivel de gris del vóxel. Del mismo modo, la entropía conjunta log₂ GLCM es una medida de aleatoriedad, y el GLCM-NGLNU mide la variabilidad de la intensidad de nivel de gris³⁴. Por lo tanto, a la luz de nuestro estudio, todas estas características de textura, especialmente la varianza de suma GLCM, podrían proporcionar información detallada sobre la heterogeneidad tumoral y el comportamiento agresivo en pacientes con CaP que se sometieron a terapias definitivas. Hasta dónde llega nuestro conocimiento, no existe un estudio sobre PET con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA antes del tratamiento en exactamente el mismo tema y diseño de estudio. Sin embargo, Marturano et al. han investigado el análisis radiómico de la PET con [¹⁸F]F-fluorometilcolina antes del tratamiento para identificar a los pacientes que se sometieron a terapias definitivas con alto riesgo de RB. Aunque utilizaron un agente diferente al [⁶⁸Ga]Ga-PSMA, el estudio mostró que el rendimiento en

la predicción de RB aumenta aún más cuando los datos clínicos se complementan con características radiómicas³⁵. En el presente estudio, se encontró que un valor más bajo de varianza de suma GLCM estaba asociado con una peor supervivencia libre de RB. En línea con este resultado, un estudio sobre la predicción del cáncer de próstata clínicamente significativo utilizando características radiómicas de la RM multiparamétrica antes de la biopsia ha demostrado que un valor más bajo de varianza de suma GLCM en RM potenciada en T2 fue una de las características más críticas³⁶. Aunque las modalidades de imagen y los resultados en estos estudios son diferentes, estos resultados han mostrado que la varianza de suma GLCM podría estar relacionada con la heterogeneidad tumoral en el cáncer de próstata. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la heterogeneidad en diferentes radiofármacos y modalidades de imagen puede tener significados biológicos diferentes.

Este estudio presenta algunas limitaciones principales. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo de un solo centro con un número reducido de pacientes. La población de pacientes fue heterogénea en cuanto a características clinicopatológicas y protocolos terapéuticos. En segundo lugar, no se aplicaron métodos de aprendizaje automático, validación cruzada ni validación externa debido al número limitado de pacientes. Antes de su uso regular en la clínica, este método debería investigarse a fondo mediante estudios prospectivos multicéntricos con cohortes más grandes. Finalmente, la verdadera relación entre los parámetros de textura y las características biológicas del tumor sigue siendo incierta y no se pudieron investigar las bases histopatológicas-genéticas de las características debido a la naturaleza del estudio.

Conclusión

Nuestro estudio ha demostrado que la heterogeneidad tumoral en la PET pretratamiento con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA está asociada con un alto riesgo de RB en los pacientes con cáncer de próstata que recibieron terapias definitivas, a pesar de las limitaciones. En el futuro, los parámetros de textura seleccionados derivados de PET pretratamiento con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA podrían tener un gran potencial en la estratificación inicial del riesgo para la predicción de RB en los pacientes que han recibido terapias definitivas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2024.500032>.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49.
2. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:645–57.
3. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:366–81.
4. Urology Eao. EAU guidelines. En: Edn. Presented at the EAU annual congress Milan 2023. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023.
5. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 1998;280:969–74.
6. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bittling R, et al. Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:1288–98.
7. Haffner MC, Zwart W, Roudier MP, True LD, Nelson WG, Epstein JI, et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2021;18:79–92.
8. Mitchell T, Neal DE. The genomic evolution of human prostate cancer. *Br J Cancer*. 2015;113:193–8.

9. Fraser M, Berlin A, Bristow RG, van der Kwast T. Genomic, pathological, and clinical heterogeneity as drivers of personalized medicine in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2015;33:85–94.
10. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature*. 2013;501:355–64.
11. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): A prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395:1208–16.
12. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:856–63.
13. Aksu A, Vural Topuz Ö, Yılmaz G, Çapa Kaya G, Yılmaz B. Dual time point imaging of staging PSMA PET/CT quantification; spread and radiomic analyses. *Ann Nucl Med*. 2022;36:310–8.
14. Vetrone L, Mei R, Bianchi L, Giunchi F, Farolfi A, Castellucci P, et al. Histology and PSMA Expression on Immunohistochemistry in High-Risk Prostate Cancer Patients: Comparison with (68)Ga-PSMA PET/CT Features in Primary Staging. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1716.
15. Xie Y, Li C, Zhang L, Zang S, Yu F, Wang S, et al. (68)Ga-PSMA-I&T PET/CT for assessment of tumor burden in primary lesions of treatment-naïve prostate cancer [Article in Chinese]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2022;42:1143–8.
16. Wang H, Amiel T, Würschimmel C, Langbein T, Steiger K, Rauscher I, et al. PSMA-ligand uptake can serve as a novel biomarker in primary prostate cancer to predict outcome after radical prostatectomy. *EJNMMI Res*. 2021;11:76.
17. Hatt M, Krizsan AK, Rahmim A, Bradshaw TJ, Costa PF, Forgacs A, et al. Joint EANM/SNMMI guideline on radiomics in nuclear medicine: Jointly supported by the EANM Physics Committee and the SNMMI Physics, Instrumentation and Data Sciences Council. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:352–75.
18. Litvin AA, Burkin DA, Kropinov AA, Paramzin FN. Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13:97–104.
19. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: The past, the present. . . any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:151–65.
20. Solari EL, Gafita A, Schachoff S, Bogdanović B, Villagrán Asiares A, Amiel T, et al. The added value of PSMA PET/MR radiomics for prostate cancer staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:527–38.
21. Zamboglou C, Carles M, Fechter T, Kiefer S, Reichel K, Fassbender TF, et al. Radiomic features from PSMA PET for non-invasive intraprostatic tumor discrimination and characterization in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer – A comparison study with histology reference. *Theranostics*. 2019;9:2595–605.
22. Ghezzi S, Mapelli P, Bezzi C, Samanes Gajate AM, Brembilla G, Gotuzzo I, et al. Role of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET radiomics to predict post-surgical ISUP grade in primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:2548–60.
23. Feliciani G, Celli M, Ferroni F, Menghi E, Azzali I, Caroli P, et al. Radiomics Analysis on [68Ga]Ga-PSMA-11 PET and MRI-ADC for the Prediction of Prostate Cancer ISUP Grades: Preliminary Results of the BIOPSTAGE Trial. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1888.
24. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 2018;78:4786–9.
25. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: The EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1626–38.
26. Ghezzi S, Bezzi C, Presotto L, Mapelli P, Bettinardi V, Savi A, et al. State of the art of radiomic analysis in the clinical management of prostate cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169, 103544.
27. Papp L, Spielvogel CP, Grubmüller B, Grahovac M, Krajnc D, Ecsedi B, et al. Supervised machine learning enables non-invasive lesion characterization in primary prostate cancer with [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1795–805.
28. Moradi F, Duan H, Song H, Davidzon GA, Chung BI, Thong AEC, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/MRI in Patients with Newly Diagnosed Intermediate- or High-Risk Prostate Adenocarcinoma: PET Findings Correlate with Outcomes After Definitive Treatment. *J Nucl Med*. 2022;63:1822–8.
29. Qiu X, Chen M, Yin H, Zhang Q, Li H, Guo S, et al. Prediction of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Based on Preoperative (68)Ga-PSMA-11 PET/CT. *Front Oncol*. 2021;11, 745530.
30. Roberts MJ, Morton A, Papa N, Franklin A, Raveenthiran S, Xaxley WJ, et al. Primary tumour PSMA intensity is an independent prognostic biomarker for biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3289–94.
31. Spohn SKB, Birkenmaier V, Ruf J, Mix M, Sigle A, Haehl E, et al. Risk Factors for Biochemical Recurrence After PSMA-PET-Guided Definitive Radiotherapy in Patients With De Novo Lymph Node-Positive Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2022;12, 898774.
32. Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, Ravaioli S, Celli M, Scarpi E, et al. PSMA expression: A potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis. *Sci Rep*. 2018;8:4254.
33. Hyvärkkä A, Virtanen V, Kemppainen J, Grönroos TJ, Minn H, Sundvall M. More Than Meets the Eye: Scientific Rationale behind Molecular Imaging and Therapeutic Targeting of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) in Metastatic Prostate Cancer and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2021;13:2244.
34. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJ, Andrearczyk V, Apte A, et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020;295:328–38.
35. Marturan F, Guglielmo P, Bettinelli A, Zattoni F, Novara G, Zorz A, et al. Role of radiomic analysis of [(18)F]fluoromethylcholine PET/CT in predicting biochemical recurrence in a cohort of intermediate and high risk prostate cancer patients at initial staging. *Eur Radiol*. 2023;33:7199–208.
36. Ogbonnaya CN, Zhang X, Alsaedi BSO, Pratt N, Zhang Y, Johnston L, et al. Prediction of Clinically Significant Cancer Using Radiomics Features of Pre-Biopsy of Multiparametric MRI in Men Suspected of Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13:6199.