



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR E**

**IMAGENOLOGIA NUCLEAR**

**“COMPARACIÓN DEL  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-IP SMA  
SPECT CT CON EL  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA  
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN Y/O  
METASTÁSICO EN EL DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA NUCLEAR DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E  
IMAGENOLOGIA MOLECULAR**

**PRESENTA:**

**DRA. JENNY MARGARITA DAVANZO LÓPEZ**

**DRA. SYLVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA  
DIRECTOR DE TESIS**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**COMPARACIÓN DEL  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT CON EL  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN Y/O METASTÁSICO EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO**

---

**Dr. Edgar Gómez Argumosa  
Director de Tesis  
Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia  
Subdirectora de Educación Médica  
Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Jenny Margarita Davanzo López  
Médico Residente de Tercer Grado Medicina Nuclear  
Autor  
Instituto Nacional de Cancerología**

<b>ÍNDICE</b>	<b><u>Página</u></b>
1. TÍTULO.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	34
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	36
3.2 HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	37
3.3 OBJETIVOS .....	38
4. SUJETOS Y MÉTODOS.....	39
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	39
4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO.....	39
4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN	40
4.2.2 VARIABLES DE ESTUDIO.....	41
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	42
6. RESULTADOS.....	47
7. DISCUSIÓN.....	59
8. CONCLUSIONES.....	61
9. BIBLIOGRAFÍA.....	63
10. ANEXOS.....	71

## **1. TÍTULO**

**“COMPARACIÓN DEL  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT CON EL  $^{68}\text{Ga}$ -  
PSMA-11 PET/CT EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA  
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN Y/O METASTÁSICO EN EL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO”**

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Epidemiología

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo tipo de cáncer más común en los hombres (31,6 casos por 100 000 hombres) y representa la quinta causa de muerte por cáncer en hombres en todo el mundo (7,8 muertes por 100 000 hombres), con grandes diferencias entre países .<sup>1</sup>

En los países más desarrollados, la incidencia de PC es 5 veces mayor que la observada en países menos desarrollados. Sin embargo, la mortalidad asociada es sólo 1,5 veces mayor.<sup>2</sup>

En México a pesar de que la incidencia de CP es tres veces menor que lo observado en Estados Unidos de América, la mortalidad por esta causa es prácticamente igual (11.3 vs. 9.8 muertes por cada 100 mil hombres) y representa la primera causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en hombres.<sup>2</sup>

Las diferencias observadas por país en la incidencia de PC según el nivel de desarrollo pueden ser parcialmente explicadas por el uso del antígeno prostático específico (PSA) y otras pruebas de detección, lo que permite detectar más casos, Diagnóstico de casos indolentes.<sup>3</sup> Sin embargo, no hay evidencia de que el PSA solo o combinado con otras pruebas haya tenido un efecto significativo en la mortalidad asociada.<sup>3,4</sup> El factor que se considera relacionado con una menor

mortalidad en los países desarrollados es el oportuno diagnóstico y tratamiento. Este factor podría explicar el hecho de que una supervivencia a los 5 años en los países desarrollados es casi del 100%, mientras que en los países en desarrollo es sólo del 40%.<sup>5</sup>

En los países de las Américas, México presenta una de las incidencias más bajas de PC (27,3 casos por 100 000 hombres) y tasas de mortalidad (11.3 muertes por 100 000 hombres). Sin embargo, el CP es la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer en todo el país, y ocurre principalmente entre los hombres de 50 a 74 años.<sup>1</sup> Según las clasificaciones histológicas al momento del diagnóstico, una alta proporción (~ 80%) de los casos en el momento del diagnóstico se clasifican como agresivos y de mal pronóstico (Gleason  $\geq$  7)<sup>6,7</sup>. Con respecto a la mortalidad, los pocos estudios que existen reportan un aumento significativo entre los años setenta y los noventa,<sup>8,9</sup> seguido de un incremento anual constante de 2%.<sup>10</sup>

Al menos siete regiones socioeconómicas han sido identificadas en México con base en la geografía, las actividades económicas y otros indicadores de bienestar social.<sup>11,12</sup> Desde el punto de vista de la salud, esta distribución regional podría estar asociada con diferencias en la puntualidad de los servicios de diagnóstico y tratamiento.

De acuerdo con las estimaciones del proyecto GLOBOCAN 2012, a nivel mundial el CP es la segunda causa de cáncer y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres.

En México a pesar de que la incidencia de CP es tres veces menor que lo observado en Estados Unidos de América, la mortalidad por esta causa es prácticamente igual (11.3 vs. 9.8 muertes por cada 100 mil hombres) y representa la primera causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en hombres (en el 2012: 6,367 casos (16.5%), mayor que la mortalidad por cáncer de mama (5,680 casos, 14.2%) y CaCU (4,769 casos, 11.9%)<sup>12,13,14</sup>

El acceso al diagnóstico y tratamiento oportunos es una de las condiciones asociada a la mortalidad y la diferencia en este acceso, podría explicar la disparidad en la mortalidad por cáncer de próstata observada entre diferentes regiones en el mundo.<sup>13</sup>

## **2.2 Anatomía**

MacNeal <sup>15</sup> publicó por primera vez en 1968 su modelo anatómico zonal de la próstata, complementado en 1981 hasta llegar a su formato actual <sup>16,17</sup>. La relevancia y aceptación universal del modelo anatómico de McNeal hace de éste el patrón de referencia de la anatomía zonal prostática.

Según McNeal, la glándula prostática puede ser dividida en zonas glandulares, que suponen dos tercios del volumen prostático,<sup>21</sup> y zonas no glandulares <sup>16,17,18</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de la división zonal prostática propuesto por Mcneal.

1. Zona glandular	A. Zona periférica
	B. Zona central
	C. Zona de transición
2. Zona no glandular	D. Estroma fibromuscular anterior
	E. Cápsula prostática
	F. Esfínter preprostático
	G. Esfínter estriado

En la distribución zonal de McNeal, la clave para entender la anatomía de la próstata es la uretra prostática que no es un tubo recto, sino que se angula 35° en su punto medio, quedando dividida en dos segmentos de igual longitud, el segmento proximal y el segmento distal. El verumontanum marca el origen del segmento distal, en el cual está incluido. La uretra distal recibe los dos conductos eyaculadores, así como los ductos del 95% de la glándula prostática. (Fig.1)

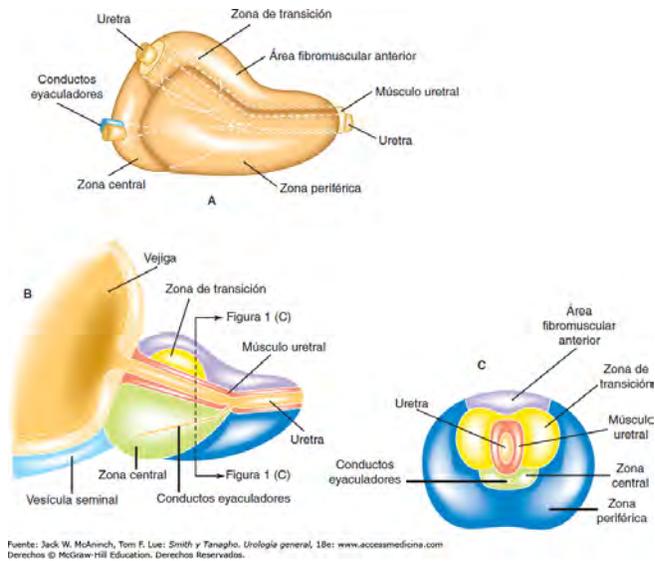


Figura. 1 Distribución zonal de la próstata según McNeal

#### A. Zona periférica

La zona periférica (ZP) forma el aspecto posterior de la glándula prostática, extendiéndose hacia la zona apical donde rodea completamente la uretra (Figura 1). Comprende las superficies laterales, dorsales y apicales de la próstata, lo que supone cerca del 70% del volumen glandular. Está compuesta por glándulas pequeñas y uniformes, cuyos conductos desembocan en la uretra distal <sup>19</sup>. La ZP representa la localización más frecuente de cáncer de próstata y es asiento del 70-80% de las neoplasias y de la mayoría de los procesos inflamatorios <sup>20,21</sup>.

#### B. Zona central

La zona central (ZC) comprende el 25% del tejido glandular prostático. Es la cuña de tejido situada por detrás del segmento uretral proximal que rodea los conductos eyaculadores en su trayectoria hacia el verumontanum (Figura 1).

Histológicamente, las glándulas son más grandes y sus ductus drenan alrededor de la desembocadura de los conductos eyaculadores en el veru montanum <sup>19</sup>. El punto en el que las vesículas seminales y conductos deferentes penetran en esta zona para formar los conductos eyaculadores, pico de las vesículas seminales, constituye un punto de debilidad anatómica. Ecográficamente es imposible diferenciar la zona periférica y la zona central, por lo que ambas zonas se evalúan de forma conjunta. A diferencia de la ZP, la zona central es menos sensible a la inflamación y a las neoplasias, siendo el origen del 10-20% de los CaP <sup>20,21</sup>

### C. Zona de transición

La zona de transición (ZT) y una pequeña fracción de la misma denominada glándulas periuretrales representan el 5-10% del volumen glandular total. La hiperplasia benigna de próstata (HBP)<sup>19,20</sup> se origina de forma exclusiva en la ZT al hipertrofiarse ésta con la edad bajo el influjo androgénico. La hipertrofia de la ZT forma los lóbulos laterales mientras que la hipertrofia de las glándulas periuretrales desarrolla lo que comúnmente denominamos como lóbulo medio <sup>19</sup>. La ZT rodea la uretra proximal y se delimita por una banda fibrosa que la separa de la ZC y ZP (Figura 1). Esta banda fibrosa constituye lo que comúnmente denominamos como cápsula quirúrgica, distinguible ecográficamente. Aproximadamente el 20% de los tumores de próstata asientan en la ZT <sup>21</sup>, aunque únicamente el 2% asientan en ella de forma exclusiva<sup>22,23</sup>.

#### D. Estroma fibromuscular anterior

Se trata de una continuación del músculo detrusor que se extiende por la superficie antero-medial de la próstata (Figura 1) cubriendo los elementos glandulares. Está compuesto por bandas de músculo liso separadas por tejido fibroso<sup>22</sup>.

#### E. Cápsula prostática

Es una lámina de músculo liso recubierta por tejido colágeno de 0,5 mm que rodea la mayoría de la superficie externa de la próstata <sup>22</sup>, a excepción de la zona antero- lateral del ápex y del pico de las vesículas seminales donde es prácticamente ausente. La cápsula prostática funciona como una barrera limitante de la extensión extraprostática de las neoplasias prostáticas.

#### F. Esfínter preprostático

Es una fina lámina de músculo liso que rodea la uretra proximal, lateral y posteriormente, cuya función es la de evitar la eyaculación retrógrada, así como mantener el tono de cierre de la uretra proximal<sup>22</sup>.

#### G. Esfínter estriado

También denominado por Kaye y col. como esfínter post-prostático <sup>21</sup>. Está formado por fibras de músculo estriado de localización anterior y lateralmente la uretra distal.

## 2.3 Patología

- Historia Natural: En estudios de autopsias se encuentra una prevalencia histológica de cáncer de próstata del orden de 30 a 40% en los varones mayores de 50 años. Sin embargo, de estos se calcula que solo 1,5% se hacen clínicamente detectables cada año.

El carcinoma de próstata es progresivo y su agresividad biológica está directamente relacionada con el grado de diferenciación (Escala de Gleason); 40 a 70% de los pacientes manejados sin intención curativa desarrollan metástasis a los 10 a 15 años y tienen un riesgo aproximado de 60 a 80% de morir por la enfermedad.<sup>25</sup>

- Tipos de tumores<sup>26</sup>:

### a. Epiteliales:

1. Adenocarcinoma: Son el 95% con sus tipos cribiforme, papilar e indiferenciado y endometriode. El adenocarcinoma prostático suele ser glandular, de forma similar a la configuración histológica normal de la próstata. Este tumor se caracteriza por la proliferación de células pequeñas con prominentes núcleos hipercromáticos con nucleolos grandes, citoplasma teñido de azul o basofílico, y capa de células basales ausente. La tinción inmunohistoquímica de queratina de alto peso molecular tiñe las células basales por lo que en células malignas no habría tinción
2. Células transicionales: Son el 4, 5%. Encontrando principalmente en pacientes que tienen carcinoma vesical transicional manifiesto.

3. Carcinoma neuroendocrino (“células pequeñas”) o sarcomas: 10% b. Estromales: Son menos del 1% Rbdomiosarcoma y Leiomiosarcoma c. Secundarios: Menos del 1%. Carcinomas de vejiga que invaden, adenocarcinoma de colón, linfomas y metástasis de pulmón (50%) y melanomas (35%)

En un 80% de casos el tejido prostático carcinomatoso extirpado continua también lesiones supuestamente precursoras conocidas como displasia ductal acinar o neoplasia intraepitelial prostática. Estas lesiones constan de focos numerosos de glandulas con proliferación intraacinar de células que muestran anaplasia nuclear. Sin embargo a deferencia del cáncer manifiesto no hay infiltración, y las células displasicas están rodeadas por una capa de células basales. La neoplasia intraepitelial prostática (NIP) es precursora para el cáncer prostático invasivo y en este tipo de neoplasia las células conservan su membrana basal;

NIP se clasifica en <sup>27</sup>:

- NIP de alto grado: Mayor probabilidad de Cáncer de próstata
- NIP de bajo grado: Menor probabilidad de Cáncer de próstata

Para la ubicación del cáncer de próstata en orden de frecuencia esta se divide en tres zonas<sup>27</sup>:

- Zona periférica: Cáncer de próstata presente en un 70%
- Zona transicional : Cáncer de próstata presente en un 10-15%

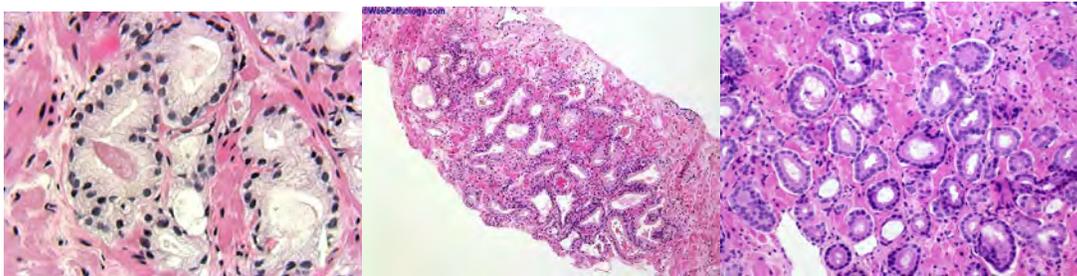
- Zona central: Cáncer de próstata presente en un 15-20%

El cáncer de próstata se extiende localmente por invasión directa, y a través de líneas sanguínea y linfática. Por extensión local, lo más frecuente es que afecte a las vesículas seminales y a la vejiga urinaria. La diseminación hematológica se produce sobre todo en los huesos, especialmente en los del esqueleto axial, pero algunas metástasis anidan ampliamente en las vísceras. La diseminación linfática ocurre primero en los ganglios obturadores, seguidos por los ganglios vesicales, hipogástricos, ilíacos, presacros y paraaórticos. Suele preceder a las metástasis óseas.

## **2.4 Graduación de Gleason**

La valoración del grado de diferenciación glandular es uno de los predictores del comportamiento biológico del cáncer de próstata, incluyendo la capacidad de exteriorización y de producir metástasis. El más utilizado a nivel mundial es el propuesto por Gleason<sup>23</sup>, que se basa en el grado de diferenciación de la arquitectura glandular. La graduación se hace en una escala que tiene en cuenta los patrones vistos en el carcinoma de próstata, identificando el primer patrón más frecuente y el segundo patrón más prevalente, cada uno de los patrones corresponde a un valor de Gleason entre 1 y 5, la suma de ambos patrones define la sumatoria del valor de Gleason.

El valor de Gleason 1 (Imagen A) presenta glándulas uniformes, en masas circunscritas, bien diferenciadas, pequeñas y agrupadas<sup>23</sup>. El patrón de Gleason 1 es poco frecuente y a veces se confunde con la Hiperplasia Adenomatosa Atípica (Imagen B), lesión benigna que presenta un patrón glandular como el Gleason 1 pero sin características de malignidad a nivel citológico, como la presencia de nucleolo prominente.<sup>24</sup>



A.

B.

C.

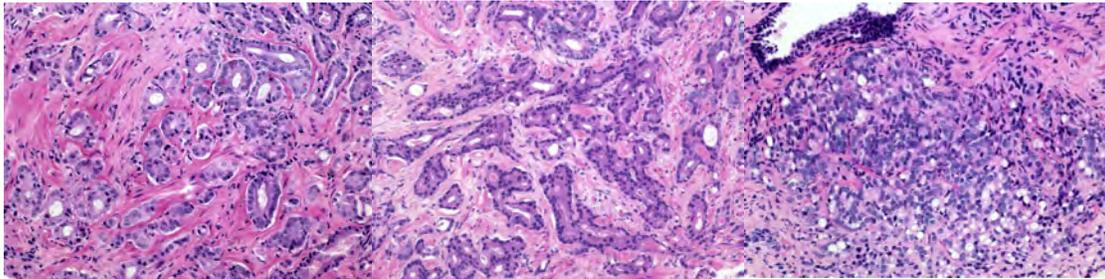
*A. Patrón de Gleason 1 en adenocarcinoma de próstata;*

*B. B. Hiperplasia adenoamatosa atípica que simula en patrón de Gleason 1*

*C. Patrón de Gleason 2 en adenocarcinoma de próstata.*

El patrón de Gleason 2 (Imagen C) es similar al 1, pero presenta acinos con moderada variación de tamaño y morfología, mayor atipia celular, masas circunscritas pero algo más desordenadas<sup>23</sup>.

El patrón de Gleason 3 (Imagen D) es el más frecuente de todos. La principal característica de este patrón es la amplia variación en tamaño y morfología glandular, hay glándulas pequeñas o células individuales invadiendo el estroma<sup>23</sup>.



D.

E.

F.

*D. Patrón de Gleason 3 en adenocarcinoma de próstata.*

*E. Patrón de Gleason 4 en adenocarcinoma de próstata.*

*F. Patrón de Gleason 5 en adenocarcinoma de próstata*

El patrón de Gleason 4 (Imagen E) presenta como característica especial la fusión de los acinos glandulares, éstos son pequeños, con cordones infiltrantes en el estroma y con nidos en los extremos<sup>23</sup>.

El patrón de Gleason 5 (Imagen F), es el más anaplásico de todos, con mínima diferenciación glandular, ocasionalmente con presencia de células en anillo, y en una disposición que infiltra difusamente el estroma<sup>23</sup>.

El puntaje Gleason o Sumatoria también varía de 2 a 10 <sup>25</sup>:

- Tumores bien diferenciados: Sumatoria de Gleason 2-4
- Tumores moderadamente diferenciados: Sumatoria de Gleason 5-6
- Tumores mal diferenciados: Sumatoria de Gleason 7-10

Los tumores de la punta y la base tienen mayor probabilidad de extenderse fuera de la cápsula desde las primeras etapas debido a la debilidad de la cápsula en esos sitios. Los defectos capsulares ocurren donde los órganos anexos se ponen en contacto con la próstata o donde las estructuras neuronales o vasculares penetran en la sustancia de la glándula. Estas regiones de debilidad capsular también incluyen la unión de la próstata con la uretra, el cuello de la vejiga y el punto donde penetran los conductos eyaculadores. Los cánceres cuyo origen se encuentra muy próximo a estas regiones se propagan con rapidez y desde etapas tempranas hacia uretra, tejidos periprostáticos, vejiga y vesículas seminales (mal pronóstico).

El 50% de los pacientes desarrollan metástasis distantes en un plazo menor de cinco años. La invasión al recto es rara; puede ocurrir invasión directa a los uréteres, pero en etapas finales del padecimiento y con frecuencia los pacientes presentan metástasis en ganglios linfáticos y otros sitios distantes. La metástasis óseas constituyen la forma más común de metástasis hematógenas y aparecen en el 85% de los pacientes que mueren a causa de cáncer de próstata. Los sitios más frecuentes incluyen columna lumbar, pelvis, porción proximal del fémur, columna

torácica, costillas, esternón y cráneo. La extensión hacia el eje esquelético puede ocurrir a través del plexo venoso presacro de Bastón que comunica con los plexos venosos preprostáticos y periprostáticos.<sup>25</sup>

## **2.5 Factores de riesgo**

**Edad:** la próstata es el órgano más propenso a enfermedades del cuerpo humano con el envejecimiento; 1 de 48 hombres de 40-49 años serán diagnosticados con cáncer de próstata, y 1 de 8 hombres de 60-79 años tienen riesgo de sufrir la enfermedad.

**Etnias:** El riesgo estimado de la enfermedad en el curso de la vida es de 16.6% para los caucásicos y de 18.1% para los afroamericanos. El riesgo de muerte en el curso de la vida es de 3.5% y 4.3%, respectivamente.

**Antecedentes familiares:** Un paciente con un pariente de primer grado de consanguinidad con cáncer de próstata tiene 2.4 veces más probabilidad de ser diagnosticado con cáncer de próstata que un hombre sin parientes afectados.

**Hormonas:** los niveles elevados de testosterona y de su metabolito dehidrotestosterona, por muchas décadas de la vida, pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata.

**Prostatitis crónica:** la inflamación crónica de la próstata puede contribuir a la carcinogénesis de la próstata, por atrofia glandular prostática focal.

Obesidad: la cual está ligada a la agresividad y la recurrencia del cáncer de próstata en un 12% y en un 6% respectivamente.

Dieta: la ingesta de alimentos ricos en grasa saturada aumenta el riesgo en una correlación positiva de (0.74) entre la incidencia o mortalidad por cáncer de próstata.

El fumar: se piensa que el cadmio que está presente en el cigarrillo actúa en la mutación del gen p53 supresor del tumor y así explicar la relación entre el fumar y el cáncer de próstata.

## **2.6 Tratamiento del Cáncer de Próstata**

En los últimos 25 años diferentes modalidades de terapia han sido utilizado en las diferentes etapas de la enfermedad: cirugía, radioterapia y crioterapia en la enfermedad localizada, no metastásica (la radioterapia también para los objetivos paliativos); estrategias de reducción androgénica usando la orquiectomía; los antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), los estrógenos y los antiandrógenos, también son utilizados en las diferentes etapas de la enfermedad.

En este momento, hay por lo menos 250 estudios en EE.UU. usando diversas modalidades de tratamientos viejos y nuevos, los cuales incluyen agentes con nuevos objetivos que interfieren con las vías de crecimiento, las vías de transducción de la señal, las vías del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los anticuerpos monoclonales.

## **2. 7 Métodos de Diagnóstico**

### **a. Tacto rectal**

El diagnóstico inicia con la anamnesis del paciente el cual puede ser asintomático o manifestara signos y síntomas de uropatía obstructiva baja que comprenden una disminución del calibre del chorro urinario o aumento de la frecuencia urinaria, dolor o ardor durante la micción, presencia hematuria macroscópica o de hematospermia, dolor en la espalda, las caderas o la pelvis que no desaparece.

El examen físico incluirá el examen digital rectal.

- ✓ Examen digital rectal (EDR): Consiste en un examen del recto mediante el cual el médico inserta un dedo enguantado y lubricado dentro del recto y palpa la próstata a través de la pared rectal y determinar su forma, tamaño, consistencia y busca nódulos o áreas anormales.

### **B. Diagnostico Biológico**

Antígeno prostático específico (APE): Es una prueba de laboratorio que mide las concentraciones del APE en una muestra de sangre. El APE es una sustancia producida por la próstata que se puede encontrar en mayor cantidad en la sangre de varones que tienen cáncer de la próstata. La concentración de APE también puede encontrarse elevada en varones que sufren una infección o una inflamación de la próstata, o que tienen un HPB (un aumento de tamaño de la próstata de origen no canceroso)<sup>29</sup>.

## PSA y sus formas moleculares

Descubierto por Wang y cols.<sup>28</sup>, el PSA es una glucoproteína segregada por el epitelio de los acinos prostáticos con actividad proteolítica, semejante a la tripsina y quimotripsina y que forma parte del grupo de las kalikreínas humanas<sup>29</sup>. El papel del PSA es la licuefacción del semen tras la eyaculación y así liberar los espermatozoides para que migren en el tracto genital femenino.

Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y sólo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea, dónde está principalmente ligado a la antitripsina y a la alfa 2-macroglobulina<sup>29</sup>.

Una parte del PSA permanece libre o “no fijado”. Es precisamente el PSA que pasa a la sangre el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata, en el que el nivel de PSA suele ser elevado como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas.<sup>30</sup>

Es necesario, no obstante, ser cautos en la interpretación de los valores de PSA, ya que existen numerosos factores que pueden modificarlo: como cualquier manipulación prostática (tacto rectal, sondaje, etc), prostatitis, etc.<sup>31</sup>

En un intento de mejorar el rendimiento diagnóstico del PSA, la especificidad de éste y con el objetivo de disminuir el número de biopsias de próstata innecesarias, se han introducido nuevos aspectos más “refinados” en la evaluación del PSA, incluyendo relación entre PSA total y PSA libre, densidad de PSA,

densidad de PSA en la Zona Transicional, velocidad de PSA, PSA según la edad, y/o las isoformas del PSA.<sup>32</sup>

Según la FDA, se puede considerar que el PSA libre es un arma útil en el diagnóstico y screening del CaP en pacientes con PSA de 4-10 ng/mL.<sup>33</sup>

### **C. Diagnóstico por imagen**

Según las guías de la NCCN<sup>37</sup> y las guías europeas los estudios de imagen tienen los objetivos de poder detectar y caracterizar la enfermedad, seleccionar tratamiento o guiar el cambio en la gestión; las técnicas de imagen pueden evaluar parámetros anatómicos o funcionales. Las técnicas de imagen anatómica incluyen radiografías simples, ultrasonido, TC y RM. Las técnicas de imagen funcional incluyen exploración ósea de radionúclidos, PET/CT y técnicas avanzadas de MRI, tales como espectroscopía y espectro (DWI).

### **Eficacia de la Imagen**

La utilidad de la imagen para hombres con fracaso bioquímico temprano después de RP depende del grupo de riesgo antes de la operación, grado patológico de Gleason y estadio, APE y tiempo de duplicación del APE (TDAPE) después de la recurrencia. Los grupos de riesgo bajo e intermedio con APEs bajos en suero postoperatorio tienen un riesgo muy bajo de exploración ósea positiva o tomografía computarizada.<sup>37</sup>

La frecuencia de la imagen debe basarse en el riesgo individual, la edad, el TDAPE, la puntuación de Gleason y la salud en general.

Las exploraciones óseas convencionales rara vez son positivas en hombres asintomáticos con PSA <10 ng / mL. El riesgo relativo de metástasis ósea ó de muerte aumenta a medida que disminuye el TDAPE. La imagen ósea se debe realizar con más frecuencia cuando TDAPE  $\leq$  8 meses, donde parece haber un punto de entrada.

### **Radiografía simple**

La radiografía simple puede utilizarse para evaluar regiones sintomáticas del esqueleto. sin embargo, las radiografías planas convencionales no detectarán una lesión ósea hasta que se pierda o gane casi el 50% del contenido mineral del hueso.

La TC o la RM pueden ser más útiles para evaluar el riesgo de fractura ya que estas modalidades permiten una evaluación más precisa de la afectación cortical que los Rx simples donde las lesiones osteoblásticas pueden obstruir la afectación cortical<sup>37</sup>.

### **Ecografía transrectal**

Nos permite el estudio morfológico de la anatomía prostática, dirigir la biopsia prostática sobre aquellas zonas sospechosas de neoplasia y es capaz de estadiar localmente la enfermedad mediante el análisis de la integridad capsular y del ángulo prostatoseminal. El papel estadificador actual de la ETR, se limita a la topografía glandular y periglandular, orientada esencialmente a discrimina aquellos pacientes con enfermedad organoconfinada de aquellos que tienen extensión local macroscópica, objetivada por la afectación de la cápsula, grasa peri-prostática,

conductos y vesículas seminales, plexos neuro-vasculares, ganglios linfáticos periprostáticos y/o del cuello de la vejiga. Además la ETR es barata (en comparación con otros elementos de diagnóstico por imagen como la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica), bien tolerada e inocua para el paciente y se encuentra disponible en todos los Hospitales y Servicios de Urología, estando los Urólogos familiarizados con ella por su uso prácticamente diario y permite la realización de la biopsia prostática ecodirigida sobre las zonas sospechosas de malignidad.<sup>34</sup>

Teniendo en cuenta que el 70% de los cánceres de próstata asientan en la zona periférica de la glándula y el 20-25% sobre la zona transicional, es importante conocer que esta neoplasia puede presentarse ecográficamente como un nódulo hipoecoico en el 70% de los casos, nódulo isoecoico en el 29% y como un nódulo hiperecoico en el restante 1%. Tiene una sensibilidad de 17-57%, especificidad de 40-63%.<sup>34,35</sup>

### **Medicina Nuclear e Imagen Molecular:**

Cuando el CaP se detecta tempranamente y cuando la enfermedad está localizada a la glándula de la próstata, la tasa de supervivencia de 5 años es casi el 100%. Sin embargo, una vez que el CaP se ha extendido más allá de la próstata, las tasas de supervivencia disminuyen dramáticamente<sup>53</sup>. El principal objetivo de la estadificación es definir la extensión anatómica del tumor y distinguir a los pacientes con la enfermedad confinada únicamente al órgano, que sea localmente invasor o que tenga enfermedad metastásica a distancia; porque La estadificación precisa es

crítica para determinar el manejo apropiado del paciente que sigue de la localización específica de la enfermedad.

La prueba del antígeno prostático específico (APE) no puede distinguir fácilmente entre la enfermedad de riesgo bajo y la enfermedad de alto riesgo para el tratamiento <sup>54</sup>. Las modalidades actuales de diagnóstico por imagen son subóptimas para detectar enfermedad local, diseminación linfática y metástasis a distancia de la enfermedad. La confirmación y tanto estadificación como monitoreo de la enfermedad de métodos de imagen, tales como CT, USG, RM, gammagrafía ósea y <sup>111</sup>In-capromab Pendetide, sufren de sensibilidad y especificidad deficientes, limitando su valor en las decisiones de selección terapéutica <sup>55,56</sup>.

La detección precoz de metástasis esqueléticas es crítica en el manejo de los pacientes con CaP de alto riesgo. Pacientes recién diagnosticados Con enfermedad localizada y sin metástasis pueden beneficiarse de Tratamiento con intención curativa. En contraste, la mayoría de las directrices reconocen que los pacientes con metástasis ósea deben renunciar a la terapia local para evitar efectos secundarios innecesarios y ser tratados con otro tipo de terapia en su lugar.

### **Gammagrafía ósea**

Para la evaluación de metástasis óseas se utiliza los difosfonatos marcados con Tecnecio 99 meta estable, <sup>99m</sup>Tecnecio-MDP, en el que el tecnecio es absorbido por el hueso que se y se visualiza con una cámara gamma usando imágenes planas o imágenes tridimensionales con TC de emisión de fotón único (SPECT). Los sitios

de aumento de la captación implican aceleración de la resorción ósea y pueden indicar enfermedad metastásica.

La enfermedad metastásica ósea se puede diagnosticar en base al patrón general de actividad, o en conjunción con imágenes anatómicas.

También se puede utilizar el  $^{18}\text{F}$ -NaF (fluoruro de sodio) como trazador para la realización de una tomografía por emisión de positrones, PET/CT. Este radiofármaco utiliza el mismo principio que el MDP en cuanto a su absorción, siendo superior su sensibilidad debido a la resolución del equipo PET CT. Sin embargo, existe controversia acerca de cómo se deben actuar los resultados de la gammagrafía ósea  $^{18}\text{F}$ -NaF PET / CT, ya que todos los ensayos clínicos de fase 3 hasta la fecha han utilizado criterios de progresión en exploraciones óseas.

La gammagrafía ósea está indicada en la evaluación inicial de pacientes con alto riesgo de metástasis esquelética. Enfermedad T1 y APE  $\geq 20$ , enfermedad T2 y PSA  $\geq 10$ , puntaje de Gleason  $\geq 8$ , o enfermedad T3 / T4 o Cualquier etapa de la enfermedad etapa con síntomas sugestivos de enfermedad metastásica ósea. El escaneo óseo puede ser considerado para la evaluación del paciente post-prostatectomía cuando hay fracaso del APE para caer a niveles indetectables, o cuando hay PSA indetectable después del RP con un APE detectable subsiguiente que aumenta en dos o más determinaciones posteriores.

Se deben realizar gammagrafías óseas para los síntomas cada 6-12 meses para monitorear la terapia antiandrogenica. En el CPRC (cáncer de próstata resistente a la castración), se pueden llevar a cabo cada 8 a 12.

La sensibilidad y especificidad de la técnica en el reestamiento de pacientes con fallo bioquímico fue de 85% y 88% respectivamente<sup>92,93</sup>. PET de C-11 colina La TC puede ser útil para detectar metástasis a distancia en estos pacientes.

### **PSMA (Antígeno de Membrana Prostático Específico)**

Dado que el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) es frecuentemente sobre-expresado en el cáncer de próstata (CaP) varias moléculas se están desarrollando con orientación hacia el PSMA (antígeno de membrana prostático específico) para detectar y tratar el carcinoma de próstata.<sup>39</sup>

En las células de cáncer de próstata (CaP), es altamente expresada en la superficie celular la enzima específica de la próstata (PSMA), también conocida como glutamato carboxipeptidasa II o N-acetil-L-aspartil- L-glutamato peptidasa, siendo una glicoproteína Transmembrana de 750 aminoácidos, se expresa virtualmente por todos los CaP<sup>40</sup>, incluyendo CaP metastásico<sup>41,42</sup>. La expresión de La PSMA se incrementa aún más en pacientes poco diferenciados, metastáticos y hormono-refractarios<sup>44</sup>, así como después de tratamiento con deprivación de andrógenos y en las metástasis de ganglios linfáticos<sup>43</sup>. Además, el aumento de la expresión de PSMA en de CaP primario correlaciona con otros factores pronósticos adversos e independientemente predice el curso de la enfermedad. Sin embargo muestra baja o ninguna expresión en la próstata normal<sup>44</sup>.

Como consecuencia, el PSMA ha atraído la atención como objetivo para la obtención de imágenes para la terapia dirigida con radionúclidos, especialmente en los pacientes con cáncer de próstata metastásicos resistentes a la castración. Para

la obtención de imágenes, se han evaluado preclínicamente en los últimos años una variedad de moléculas pequeñas selectivas inhibidores de PSMA, marcados con una amplia gama de radionúclidos tanto para SPECT así como para PET CT.<sup>44-52</sup>

A pesar de ciertas diferencias entre estos ligandos en farmacocinética global, todos estos compuestos permiten la detección de las lesiones de cáncer de próstata, mejorando así la imagen como el diagnóstico y la planificación terapéutica.

Debido a que el átomo de  $^{99m}\text{Tc}$  tiene las propiedades nucleares ideales de energía y (fotón de 140 keV) y semivida (6 h), así como su conveniente disponibilidad de generadores comerciales, se ha convertido en el radionúclido más ideal para desarrollar radiofármacos para SPECT. Sin embargo, la naturaleza polivalente del tecnecio exige que se tenga debidamente en cuenta el enfoque químico utilizado para su incorporación en un ligando diana.<sup>57</sup>

Se realizó el primero estudio por Vallabhajosula, *et al.* 2014, donde utilizando un diseño cruzado, se comparó la farmacocinética, la biodistribución y la absorción tumoral de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 y  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1405 en 6 hombres sanos y 6 hombres con evidencia radiográfica de PCa metastásico. Las imágenes de cuerpo entero se obtuvieron a los 10 min y 1, 2, 4 y 24 h. El SPECT se realizó entre 3 y 4 h después de la inyección. Ambos agentes limpiaron la sangre rápidamente, con MIP-1404 demostrando actividad urinaria significativamente menor (7%) que MIP-1405 (26%). Ambos agentes mostraron una absorción persistente en las glándulas salivales, lagrimales y parótidas. La absorción en el hígado y el riñón fue aceptable para la obtención de imágenes a 1-2 h. En los hombres con PCa, ambos agentes se

localizaron rápidamente en lesiones óseas y ganglionares tan pronto como 1 h. SPECT demostró un excelente contraste de lesión. Se observó una buena correlación con la exploración ósea; Sin embargo, se demostraron más lesiones con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 y  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1405.

En comparación con la gammagrafía ósea estándar,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 y  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1405 identificaron la mayoría de las lesiones metastásicas óseas y detectaron rápidamente PCa y lesiones de tejidos blandos incluyendo ganglios linfáticos. Debido a que  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 tiene una actividad mínima en la vejiga, se planea un trabajo adicional para correlacionar los hallazgos de imagen con histopatología en pacientes con CaP metastásico de alto riesgo.

En los 6 pacientes con CaP metastásico,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 y  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1405 se localizaron en lesiones en tejido óseo y blando que se correlacionaron con la evidencia radiológica de enfermedad metastásica identificada por la gammagrafía ósea (Figuras 3 y 4). El contraste de la imagen fuera de la pelvis parece ser ligeramente mejor con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1405 (Figuras 2 y 3). En un paciente de 71 años de edad que tenía prostatectomía previa y con PSA ascendente (1.37-8.9 ng / mL durante un período de 4 meses), la imagen de PSMA con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 (en marzo) detectó más lesiones metastásicas antes que con 2 escaneos óseos obtenidos antes (en enero) o después (en junio) del escaneo PSMA (Fig. 4).<sup>57</sup>

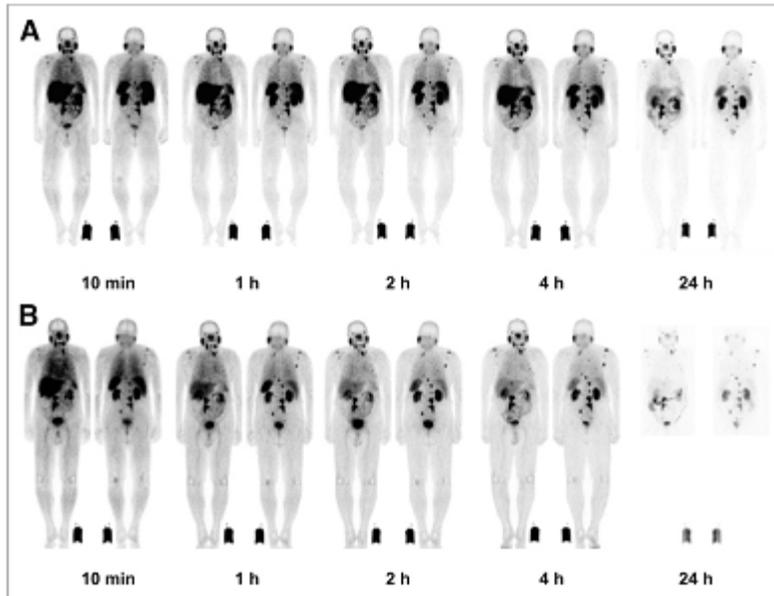


Fig. 2. Imágenes planas de cuerpo entero de <sup>99m</sup>Tc-MIP-1404 (A) y <sup>99m</sup>Tc-MIP-1405 (B) en diferentes momentos después de la inyección intravenosa mostrando la biodistribución en pacientes con CaP metastásico.

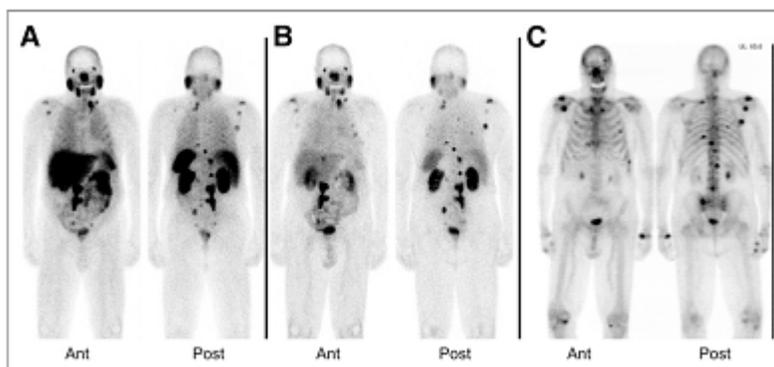


Fig. 3. Captación de <sup>99m</sup>Tc-MIP-1404 (A) o <sup>99m</sup>Tc-MIP-1405 (B) a las 4 h en pacientes con PCa metastásico, en comparación con la gammagrafía ósea estándar (C). Las imágenes también muestran la captación del radiotrazador en parótida normal y las glándulas salivales. Ant anterior; Post-posterior.

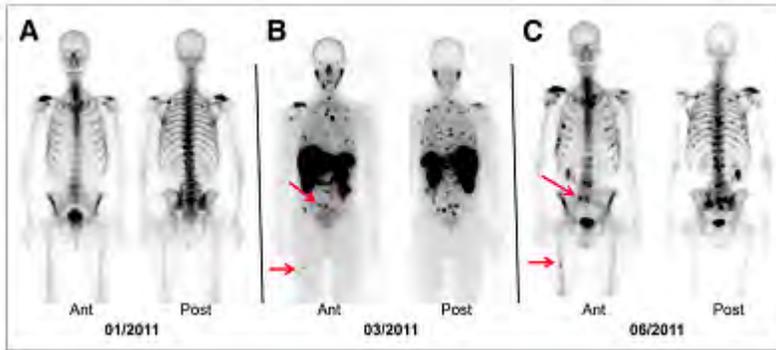


Fig.4. Comparación de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 escaneo con exploraciones óseas en pacientes con PCa metastásico. Las imágenes de PSMA con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 (en marzo) detectaron más lesiones metastásicas que 2 escaneos óseos obtenidos antes (en enero) o después (en junio) del escaneo PSMA. Ant-anterior; Post-posterior. Se detectaron sitios metastásicos (flechas rojas) en el escaneo PSMA (B) mediante gammagrafía ósea (C) realizada 3 meses después de la gammagrafía PSMA.

Las observaciones finales de este estudio sugieren que la imagen molecular basada en PSMA puede tener el potencial de identificar la progresión de la enfermedad más temprano que la gammagrafía ósea estándar. Además, en varios pacientes, también se observó una captación significativa en los ganglios linfáticos menores de 10 mm, considerados normales por los criterios de umbral de tamaño utilizados en la imagen transversal como la TC y la RM. Aunque la confirmación histológica de la enfermedad en los ganglios linfáticos es necesaria, estas observaciones sugieren una mejora en la sensibilidad de la detección de lesiones con imágenes moleculares.<sup>57</sup>

Durante los últimos años, una serie de moléculas pequeñas, los inhibidores enzimáticos de PSMA fueron marcados con radionúclidos tales como  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  y  $^{177}\text{Lu}$ . Recientemente, Los inhibidores de moléculas pequeñas marcados con  $^{68}\text{Ga}$  tales como Glu - NHCO - NH - Lys - (Ahx) - [68Ga (HBED - CC)] han demostrado ser un nuevo radiotrazador que puede detectar recurrencia y enfermedad metastásica con un alto contraste blanco- fondo. Se observó una alta captación del trazador en los sitios de tumor primario, así como las metástasis linfáticas y óseas.<sup>58-61</sup>

En un análisis reciente el PET / CT ha demostrado que la detección de tumores se asocia positivamente con los niveles de APE y la terapia de privación de andrógenos, siendo la sensibilidad diagnóstica y la especificidad 76,6 y 100%, respectivamente<sup>62-65</sup>.

El estudio de PET CT con  $^{68}\text{Ga}$  PSMA también ha demostrado ser útil en la planeación de la radioterapia como lo demuestra Sterzing et al. donde se realizó un estudio retrospectivo en pacientes para la planificación de la radioterapia donde 15 pacientes contaban con el diagnóstico inicial y 42 pacientes con recurrencia bioquímica. Los resultados de los estudios convencionales, incluyendo gammagrafía ósea, CT o MRI, se compararon con los resultados de PET / CT con ligando 68Ga-PSMA y se cuantificó la influencia en el manejo radioterápico.

Los resultados con PET CT 68Ga-PSMA tuvo un impacto dramático en esta cohorte de pacientes; en el 50,8% de los casos la terapia con radioterapia fue

cambiada considerándose el PET CT con  $^{68}\text{Ga}$  PSMA una tecnología clave para la evaluación individualizada de radioterapia en el cáncer de próstata.<sup>66</sup>

El PET CT con  $^{68}\text{Ga}$  PSMA también ha demostrado su utilidad en aquellos pacientes con recurrencia bioquímica con niveles de APE incluso  $<0.2\text{ng/ml}$  como lo demuestra Kabasakal et al. Cuando evaluó 178 pacientes de los cuales 50 tenían un incremento en los niveles de APE  $<5\text{ng/ml}$  y no tenían metástasis conocidas. Un total de 29 pacientes (58%) mostraron al menos una lesión positiva el PET CT. Las tasas de positividad del PET CT fueron del 31%, 54% y 88% en los pacientes con niveles de APE de 0.2, 0.2-2 y 2-5 ng/ml respectivamente. Demostró una sensibilidad de 76.4% y una especificidad de 91.6%. Se concluyó en este estudio que el PET CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA es una valiosa herramienta para valorar la recurrencia de la CaP con una alta sensibilidad en la pacientes que tienen niveles de APE entre 0,2 y 5 ng / ml además que puede ser utilizado en pacientes con niveles muy bajos ( $<0,2$  ng / ml), que en muchos casos, pueden influir en el manejo clínico.<sup>67</sup>

El cáncer de próstata en el hombre es una enfermedad muy frecuente con una alta incidencia por lo que proyectos de investigación para poder encontrar los métodos de diagnóstico más sensibles y específicos deben ser desarrollados para el mejor conocimiento de esta enfermedad y poder mejorar el pronóstico de los pacientes con manejos terapéuticos oncológicos de manera temprana.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El diagnóstico del cáncer de próstata supone un reto para el urólogo, ya que su detección temprana no es sencilla, debido por un lado a la particular historia natural de la enfermedad, y por otro a las propias limitaciones de los elementos diagnósticos disponibles.

Teniendo en cuenta estos supuestos y la gran variabilidad biológica del cáncer prostático se hace necesario e imprescindible la mejora de los elementos diagnósticos de los que disponemos para su abordaje y el desarrollo de otras alternativas que nos permitan un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata. Estos elementos diagnósticos deberían ser capaces de ayudarnos a distinguir aquellos tumores subclínicos e insignificantes de otros biológicamente más agresivos y con mayor probabilidad de progresión.

Son varias las líneas de investigación que se han abierto en este sentido y con este propósito en la última década, centrándose principalmente en tres elementos de mejora:

- En los marcadores tumorales (PSA y sus distintas isoformas), En los esquemas de biopsia prostática y en las técnicas de diagnóstico por imagen (Ecografía Transrectal, RM endorectal, Gammagrafía osea, PET CT con distintos radiotrazadores tales como  $^{11}\text{C}$  Colina,  $^{11}\text{C}$  Acetato y  $^{68}\text{Ga}$  PSMA, etc.)

Las técnicas de diagnóstico por imagen que se han desarrollado en los últimos años han sido muy numerosas y variadas y presentan diferentes tasas de detección diagnóstica así como sus propias limitaciones. Muchas de ellas no se utilizan como elementos diagnósticos de rutina y quedan limitadas a centros terciarios muy especializados.

El PSA sigue siendo el marcador tumoral por excelencia, el esquema de biopsia se considera “gold standar” y los estudios de imagen sigue siendo fundamentales en el diagnóstico del cáncer de próstata. Dentro del gran número de técnicas de diagnóstico por imagen es importante tener en cuenta para su implantación, su coste ,la morbilidad que supone para el paciente y el acceso a estos servicios.

Por todo ello, la introducción del <sup>99m</sup>Tc-EDDA / HYNIC-Ipsma **SPECT CT** en pacientes con cáncer de prosta podría ser útil. Por un lado, es una técnica sencilla, con nula morbilidad para el paciente, reproducible, con un coste accesible y con una alta especificidad diagnóstica.

Con la idea de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico del cáncer de próstata en nuestro medio, iniciamos este estudio teniendo en cuenta, bajo nuestro punto de vista, su aplicabilidad clínica diaria, su sencilla técnica , la disponibilidad de los medios empleados en la gran mayoría de los centros de medicina nuclear en los diferentes Hospitales Nacionales, siendo posible, por tanto, su inclusión en el algoritmo diagnóstico habitual de muchos Servicios de Urología y/o Oncología.

### 3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es el  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT efectivo como herramienta diagnóstica que EL  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT en pacientes con CaP resistente a la castración y/o metastásico que expresan el antígeno prostático específico en las membranas celulares de las células tumorales?

### **3.2 HIPÓTESIS:**

**El  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT es equivalente en cuanto al rendimiento diagnóstico al estudio de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y/o metastásico.**

### 3.3 OBJETIVOS

#### Generales

- Detección de metástasis mediante la evaluación por  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y /o con sospecha de metástasis.

#### Específicos:

- Describir el número de lesiones y los sitios mediante la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT.
- Correlacionar los sitios de captación por ambos métodos.
- Correlacionar el grado de expresión del APE en las lesiones mediante el  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  (Valor estándar de captación máxima) de las lesiones.
- Determinar la biodistribución del radiofármaco de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA.
- Determinar la dosimetría en las pacientes sanos y con cáncer de próstata del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA.
- Correlacionar el score de Gleason y el número de sitios de metástasis.

## **4. SUJETOS Y MÉTODO**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, no aleatorizado, sin cegamiento, transversal, con un análisis prospectivo para estudiar la comparación en el rendimiento diagnóstico del  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT con el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT en los pacientes referidos del servicio de urología al servicio de medicina nuclear del Instituto Nacional de Cancerología.

El estudio se llevó a cabo por el departamento de Medicina Nuclear e Imagen molecular del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido de 1ero. de mayo 2016 al 30 de julio 2016.

### **4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

#### **Tamaño de la muestra:**

Se trata de un estudio con análisis prospectivo de información obtenida prolectivamente por casos consecutivos en el periodo comprendido entre los meses de mayo a julio del 2016.

#### **4.2.1 Criterios de inclusión/ exclusión**

Se incluyeron en el estudio pacientes varones con diagnóstico clínico e histopatológico de CaP en etapa de estadificación, recurrencia bioquímica y sospecha de enfermedad metastásica.

Todos los pacientes debieron realizarse el estudio de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT con un intervalo de tiempo máximo entre ellos de 1 semana.

Se realizó consentimiento informado en todos los pacientes que fueron sometidos a ambos métodos como norma de utilización de material radioactivo.

Se excluyeron del estudio:

1. Todos los pacientes que no contaban con reporte histopatológico confirmatorio de diagnóstico de CaP.
2. Todos los pacientes con un intervalo de tiempo entre los estudios mayor a una semana.

### **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se recabo la información mediante el expediente clínico electrónico y mediante el análisis de los estudios de imagen. Las diversas variables consideradas para determinar los objetivos de esta tesis se muestran a continuación.

#### 4.2.2 Variables

- **Clínicas:**

- Edad(años).
- APE total (ng/ml): Antígeno prostático específico.
- Score de Gleason.
- Tratamientos previos: Cirugía(prostatectomía), radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal y Ra-223.

- **Imagen:**

- SPECT CT:
  - Análisis cuantitativo: numero de cuentas por lesión.
  - Análisis Cualitativo: identificación visual de zonas de concentración anormal del radiofármaco.
  - Presencia de lesiones viscerales (ganglios, hueso , próstata, víscera) : “Si”/ “No”.

PET/CT:

- Análisis cuantitativo:  $SUV_{m\acute{a}x}$  (Valor estandarizado de captación máxima)
- Análisis cualitativo: identificación visual de zonas de concentración anormal del radiofármaco. (“Si”/ “No”)
- Presencia de lesiones viscerales (ganglios, hueso, próstata, víscera) : “Si”/ “No”.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS:** Procedimiento y descripción del estudio

**5. 1 GAMMACAMARA SPECT/CT:** La gammacama que se utilizó fue una Symbya truepoint Spect CT 16, *Siemens*. Se realizó gammagrafía de cuerpo entero a las 3 horas post inyección y Spect/CT. Se adquirieron imágenes planares anterior y posterior utilizando gammacámara de dos detectores. Se adquirió imágenes tomográficas desde cráneo hasta tercio medio de muslos, obteniendo mapa de corrección de atenuación utilizando parámetros de CT de baja dosis. Los principios de adquisición del SPECT CT son, rotación 360 grados utilizando órbita no circular, técnica continua, matriz 128x128, ventana 15%, entrada en el fotopico 140Kev con scatter, 60 imágenes de 10 segundos en todas las adquisiciones. La reconstrucción de datos crudos del SPECT/CT (Raw data) fue por reconstrucción iterativa, utilizando orden de conjuntos y subconjuntos (8 iteraciones/4 subconjuntos), filtro Butterworth (corte 0.5, orden 5).

Se extrajeron las regiones de interés (ROI) y se obtuvieron los recuentos de hígado, bazo, duodeno, riñón, próstata, hueso, ganglios linfáticos y lesiones. Se extrajo un ROI en los músculos glúteos para obtener los recuentos de referencia. Los conteos de los órganos se normalizaron a los recuentos de la referencia glútea.

Los parámetros de adquisición fueron los mismos en todos los pacientes, para conseguir así una uniformidad máxima de las imágenes obtenidas. Para evitar errores se preconfiguró una plantilla con estos parámetros guardándolos en el disco duro del mismo, seleccionando esta configuración antes de comenzar cada estudio.

## 5.2 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET/CT):

La imagen se realizó en un escáner Biograph 16 PET / CT (Siemens Medical Solutions). Los parámetros de adquisición de la TC helicoidal fueron de 120 kVp, 180 mAs y espesor de corte de 5 mm. Después de la inyección intravenosa de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, se obtuvieron exploraciones de emisión de todo el cuerpo a los 60 min después de la inyección. Se adquirieron imágenes de PET de todo el cuerpo desde el vértice hasta la mitad de los muslos, a 2-3 minutos por posición de la cama en modo tridimensional. Las imágenes de PET se reconstruyeron utilizando un algoritmo de maximización de las expectativas de subconjuntos ordenados bidimensionales. Los voxels resultantes se almacenaron. Se tomaron los volúmenes de interés y se obtuvo el valor máximo de captación estandarizado ( $\text{SUV}_{\text{máx}}$ ) de hígado, bazo, duodeno, riñón, próstata, hueso y ganglios linfáticos. El  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  también se obtuvo en todos los pacientes sobre una base de lesión por lesión. Las medidas de SUV se realizaron lado a lado en lesiones correspondientes en conjuntos de datos de imagen fusionada. Se extrajeron volúmenes en los músculos glúteos para obtener la referencia del  $\text{SUV}_{\text{máx}}$ . La  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  de los órganos se normalizó a la  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  de la referencia glútea.

Las mismas áreas anatómicas se visualizaron con gammagrafía PET-CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{99\text{mTc}}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA para asegurar una comparación relevante de la detección de lesiones.

Se reportaron como negativos todos aquellos estudios en los que no se observó ni la mínima concentración del radiofármaco y como positivo aquellos que

mostraron concentración focalizada en estructuras óseas y viscerales por ambos métodos (PET-CT 68Ga-PSMA-11 y 99mTc-EDDA / HYNIC-iPSMA).

### **5.3 RADIOFÁRMACOS**

68Ga se obtuvo a partir de un generador 68Ge / 68Ga (Isotope Technologies Garching) y Glu-CO-Lys (Ahx) -HBED-CC (PSMA-11, GMP) de ABX Advanced Biomedical Compounds. La síntesis de 68Ga-PSMA-11 se llevó a cabo en un módulo de etiquetado fluido iQS Ga-68 (Isotope Technologies Garching).

99mTc-pertecnetato se obtuvo a partir de un generador 99Mo / 99mTc (ININ-México). El radiomarcaje se realizó mediante la adición de 1 mL de tampón fosfato 0,2 M (pH 7,0) a una formulación HYNIC-iPSMA liofilizada (ININ-México, certificado GMP), seguido de la adición inmediata de 555-740 MBq (1 mL) de 99mTc-Pertecnetato y la incubación a 95 ° C en un calentador de bloque durante 10 min. Las purezas radioquímicas de 68Ga-PSMA-11 y 99mTc-EDDA / HYNIC-iPSMA fueron > 98% según lo determinado por radio-HPLC de fase inversa.<sup>57</sup>

La actividad administrada a los pacientes fue 120-200 MBq de 68Ga-PSMA-11 y 555-740 MBq de 99mTc-EDDA / HYNIC-iPSMA.

### **5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico, se utilizó el software sigmaPlot versión 12 (Systat Software Inc., Chicago, IL, EE.UU.) y Minitab versión 17. En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . La distribución normal de variables continuas fue confirmada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La

prueba de correlación de Pearson se realizó usando puntajes z para  $SUV_{\text{máx}}$  y recuentos, que se obtuvieron siguiendo la fórmula:

$$\Delta SUV(\%) = (SUV_{\text{max}1} - SUV_{\text{max}2}) \times 100 / SUV_{\text{max}1}$$

$$\Delta \text{counts}(\%) = (\text{counts}1 - \text{counts}2) \times 100 / \text{counts}1$$

Donde  $SUV_{\text{max}1}$  y recuentos representan valores de captación de tumor primario y metástasis, y  $SUV_{\text{max}2}$  y cuentas2 la absorción glútea por pacientes.

Por último, para evaluar si  $SUV_{\text{máx}}$  o recuentos es el parámetro más estable, se calculó el coeficiente de variación de ambas variables (desviaciones estándar divididas por los respectivos valores medios) donde se normaliza al valor más estable.

### 5.5.1 RECURSOS

a. Humanos:

1. Un médico nuclear
2. Un residente de medicina nuclear

b. Materiales

Una computadora con paquetería de office (Excel y Word principalmente)

c. Institucionales

Expedientes clínicos de los pacientes estudiados.

## **5.6 FINANCIAMIENTO**

No se requiere

## **5.7 ASPECTOS ÉTICOS:**

El presente trabajo de investigación se realizará con total apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Este estudio de carácter observacional no implica riesgo alguno para el paciente, ni para el pronóstico del paciente, toda vez que se realizará una recolección de datos, dejando la elección del tipo de acceso y tratamiento intervencionista a discreción del operador principal.

Seguiremos los preceptos éticos en materia de investigación que señala la Norma Oficial Mexicana (NOM166-SSA1-1997). Perseguiremos los aspectos señalados por las Normas Técnicas en Materia de Investigación para la Salud publicados por la Secretaría de Salud en el Diario Oficial, cumpliendo en el presente escrito con

los requisitos establecidos en los artículos 11, 12, 13 y 14. Los investigadores nos adherimos a los lineamientos establecidos por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, concerniente a los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, con el compromiso de mantener la exactitud de los datos y resultados del trabajo realizado, tal como lo establece el artículo 18 del documento mencionado. Se buscará la aprobación del Comité de Investigación y de ética del Instituto Nacional de Cancerología.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 ANÁLISIS

Se realizaron un total de 23 pacientes que fueron enviados a este servicio de medicina nuclear del Instituto Nacional de Cancerología en los periodos comprendidos del mes de mayo al mes de julio del 2016 para la realización de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT con diagnóstico de CaP resistente a la castración y/o metastásico.

#### **Metodología de Cálculo de Dosis Absorbida de Radiación.**

Se obtuvieron imágenes de cuerpo entero de ocho voluntarios sanos a tiempos de 20 min, 2, 6 y 24 h después de la administración del radiofármaco en un equipo SPECT/CT Symbia truepoint Spect CT 16, *Siemens*. Con el programa Image J se dibujarán ROI's (regiones de interés) alrededor de los órganos fuente en cada imagen. El Image J es un programa de procesamiento de imagen digital que puede editar, analizar, procesar, guardar e imprimir imágenes de hasta 32 bits (millones de colores), lee varios formatos incluyendo del DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) el cual es el estándar reconocido mundialmente para el intercambio de pruebas médicas diferenciándose de otros ficheros de datos en que agrupa la información dentro de un conjunto de datos. Image J puede calcular el área y las estadísticas de valor de píxel de selecciones definidas por el usuario y la intensidad de objetos umbral, lo cual nos será de gran ayuda al delimitar las áreas del cuerpo.

Debido a que varios factores afectan la exactitud de la cuantificación de radiactividad a partir de las imágenes, como la radiación dispersa y la atenuación debida al espesor del paciente, se corregirán las imágenes por efecto de estos dos factores.

Se empleará el método de vistas conjugadas para calcular las curvas de actividad del radiofármaco en función del tiempo de cada órgano fuente. Las curvas se ajustarán a un modelo biocinético y se calculará el número total de desintegraciones (N) que ocurren en las regiones de interés.

Se estimará la dosis absorbida de radiación a partir de las N, empleando el código OLINDA. (Tabla 1).

Se realizó el estudio dosimétrico utilizando un total de ocho voluntarios sanos con edades comprendidas en: Mujeres: 26, 28, 29, 27 =  $27.5 \pm 1.1$ ; Hombres: 52, 27, 28, 31 =  $34.5 \pm 10.2$   
Total=  $31 \pm 8.1$

Tabla 1

Target Organ	Organ	Doses
	(mSv/MBq)	
	Average	SD
Adrenals	5.39E-03	2.28E-04
Brain	6.61E-04	1.21E-04
Breasts*	5.13E-03	1.36E-03
Gallbladder Wall	6.22E-03	2.46E-04
LLI Wall	1.75E-03	5.09E-04
Small Intestine	3.27E-03	4.87E-04
Stomach Wall	2.89E-03	2.86E-04
ULI Wall	9.45E-03	2.24E-03
Heart Wall	6.56E-03	7.76E-03
Kidneys	3.89E-02	6.54E-03
Liver	1.45E-02	1.79E-03
Lungs	5.88E-03	1.04E-03
Muscle	1.65E-03	1.70E-04
Ovaries*	2.88E-03	2.82E-04
Pancreas	4.78E-03	3.09E-04
Red Marrow	1.89E-03	1.27E-04
Osteogenic Cells	3.52E-03	3.80E-04
Skin	8.62E-04	9.18E-05
Spleen	9.54E-03	4.33E-03
Testes*	6.98E-04	1.43E-04
Thymus	2.04E-03	1.15E-03
Thyroid	6.55E-04	6.89E-05
Salivary glands	1.31E-02	3.21E-03
Lacrimal glands	3.58E-02	1.47E-02
Urinary Bladder Wall	9.98E-03	8.14E-03
Uterus*	3.19E-03	4.86E-04
Total Body	2.33E-03	1.84E-04
Effective Dose Females (mSv/MBq)	4.60E-03	5.02E-04
Effective Dose Males (mSv/MBq)	3.90E-03	2.08E-04
Effective Dose Total (mSv/MBq)	4.83E-03	1.06E-03
Effective Dose Female (740 MBq)	3.41E+00	3.71E-01
Effective Dose Male (740 MBq)	2.88E+00	1.54E-01
Effective Dose Total (740 MBq)	3.57E+00	7.82E-01

\*Only for Female or Male respectively.

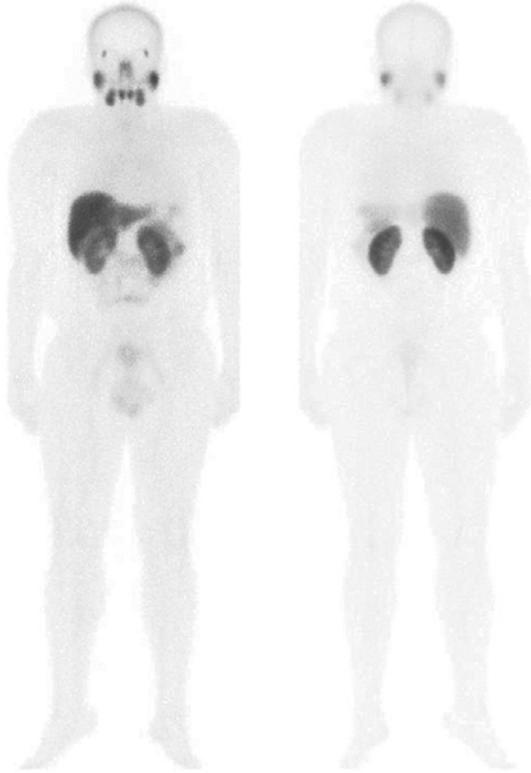


Fig. 1: Imágenes de cuerpo entero anteriores y posteriores de un voluntario sano 1 h después de la administración de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA donde muestra excreción renal, captación hepática y visualización clara de glándulas parótidas, salivales y lagrimales.

Los órganos que recibieron las dosis absorbidas más altas fueron las glándulas salivales (9,69 mSv), el hígado (10,70 mSv), glándulas lacrimales (11,69 mSv) y riñones (28,80 mSv).

Las dosis absorbidas son comparables a las de la mayoría de los fármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ .

## 4.2 Biodistribución de $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA para órganos/tejidos no enfermos y enfermos.

El panel A de la figura 2 muestra que para segmentos no enfermos, la media de  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  fue de  $17,8 \pm 1,4$ , y los conteos medios fueron de  $1102,3 \pm 70,5$ . De acuerdo con  $\text{SUV}_{\text{máx}}$ , todos los pacientes presentaron una alta absorción del radiotrazador en el riñón ( $45,6 \pm 3,4$ ), seguido por la vejiga y la glándula parótida ( $28,5 \pm 4,2$  y  $19,5 \pm 2,4$ , respectivamente). Las diferencias fueron observadas cuando comparamos  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  con recuentos (figura 2., panel B). En este caso, los valores más altos de absorción se encontraron en glándula parótida y riñón ( $2165,16 \pm 169$  y  $2006,1 \pm 160,3$ , respectivamente), mientras que la vejiga fue uno de los órganos con recuentos reducidos ( $516,833 \pm 156,2$ ). La menor absorción se detectó en el músculo glúteo en ambas herramientas de imagen ( $0,9 \pm 0,09$  de PET / CT y  $60,6 \pm 14$  de SPECT / CT).

Los números dentro de las tablas indican que, en general, el coeficiente de variación fue menor para  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  reflejando valores más estables al evaluar la imagen. Dado que la captación más estable se produjo en el músculo glúteo ( $0,24$  de PET / CT y  $0,33$  de SPECT / CT), este tejido se utilizó como referencia mediante el cálculo de valores estandarizados en todos los pacientes.

Por último, como se observa en los paneles B y C, la histopatología positiva de próstata, hueso y ganglios linfáticos tiene un aumento de  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  y en número de cuentas en comparación con los órganos / tejidos no enfermos ( $\text{SUV}_{\text{máx}} = 25,2 \pm$

4,7,  $18,4 \pm 1,6$ ,  $11,4 \pm 1,2$  de la próstata, hueso y ganglios linfáticos frente a  $7,7 \pm 0,6$ , y cuentas =  $1631,6 \pm 298,34$ ,  $1784,3 \pm 498,6$ ,  $1676,35 \pm 177,9$  de próstata, hueso y ganglios linfáticos frente a  $756,9 \pm 57,0$ ).

Debido a que la literatura indica que un importante pero normal captación se observa en las glándulas parótidas, el riñón y la vejiga mediante el uso del marcaje con  $^{68}\text{Galio}$ , estos órganos fueron excluidos para el análisis comparativo.<sup>58-61</sup>

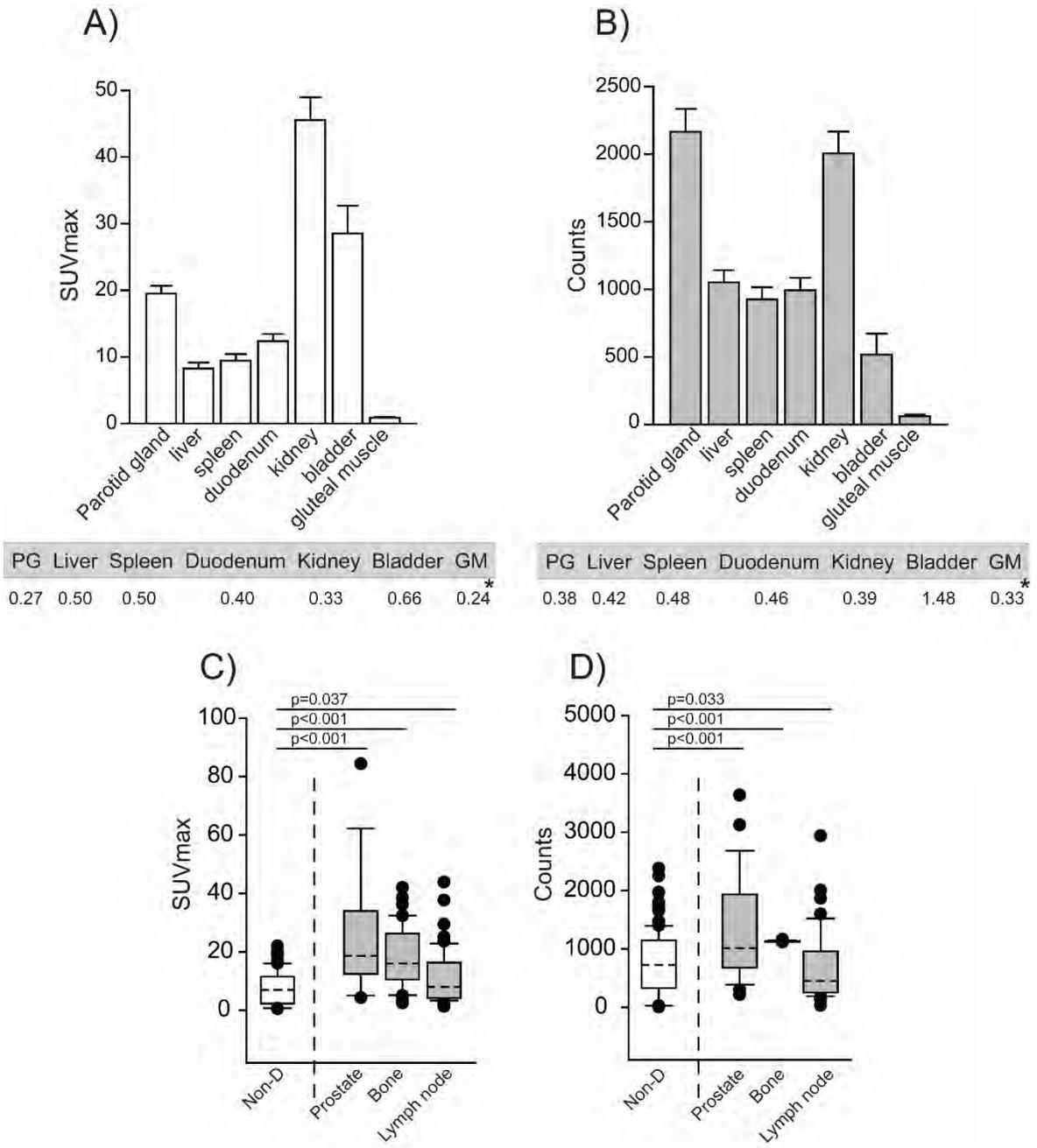


Fig.2.

**99mTc-HYNIC-PSMA El SPECT / CT es semi-cuantitativamente comparable con el PET / CT 68Ga-PSMA tanto en el tumor primario como en las metástasis óseas y de los ganglios linfáticos.**

El  $SUV_{m\acute{a}x}$  y el número de cuentas del tumor primario así como de hueso y ganglios linfáticos se observaron como positivos. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre el  $SUV_{m\acute{a}x}$  normalizado y las cuentas. En todos los casos, se encontró una asociación lineal entre dos variables. Esto se indica en la figura 3 (paneles A, C y E) por los valores  $r$  y  $p$  (próstata,  $r = 0,731$ , tejido óseo,  $r = 0,720$  y nódulos linfáticos,  $r = 0,864$ ,  $p < 0,05$  en todos los casos). Se realizó una prueba de equivalencia para demostrar la comparabilidad de ambas técnicas. Por lo tanto, los valores y el intervalo de confianza en el 95% están apoyando la equivalencia de ambos parámetros para la detección tanto del tumor primario como de metástasis (Próstata 95% CI = 4,61, 4,38, tejido óseo IC del 95% = 2,21, 3,41 y ganglios linfáticos IC del 95% = 4,67, 0) (paneles B, D y F). Se seleccionó para el intervalo de prueba de equivalencia -5% a 5% debido a la incertidumbre de SPECT CT previamente informado por otros autores.

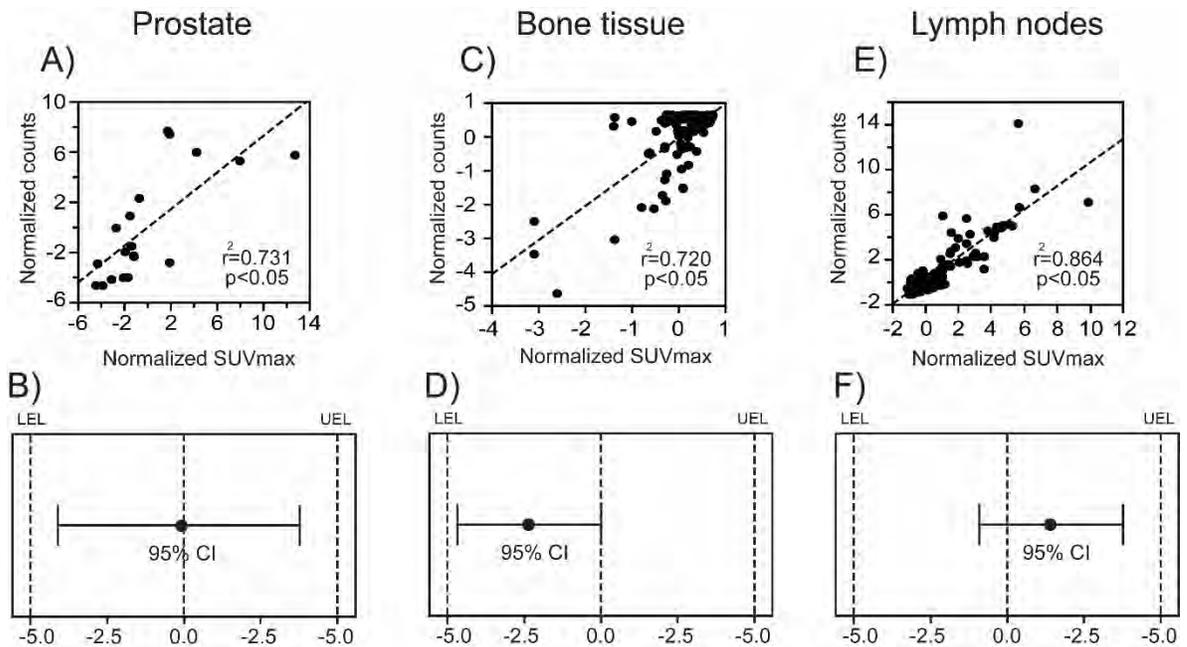


Fig.3

La evaluación cuantitativa reveló un excelente contraste entre la lesión tumoral y la mayoría de los tejidos normales. De los 23 pacientes, tres tenían prostatectomía, (17/24) pacientes que estaban en tratamiento actual o anterior con tratamiento antihormonal. (8/23) Recibieron Docetaxel en algún punto en su enfermedad, 3/23 Ra 223 y 5/23 pacientes habían recibido radioterapia de haz externo en metástasis óseas.

La mediana de edad fue 68 (rango mínimo 55-máximo 85) con una puntuación media de gleason de 8,57 (rango 7-9) y un nivel medio de antígeno prostático específico (APE) de 80,85 (rango 0,38-517ng / ml), así que todos los pacientes tenían cáncer de alto riesgo.

En el 100% de los pacientes (23 pacientes) se detectaron lesiones metastásicas por CaP, 18 (78,3%) con recidiva bioquímica y tratamiento y 5 (21,7%) al diagnóstico inicial (tabla2).

Como lo indica la tabla 3, se detectaron 257 lesiones tumorales, ganglios linfáticos 130 (50% de todas las lesiones) (17/23 pacientes), cama prostática 20 (7%) (19/23 pacientes), vísceras 0.3% (1/23 pacientes) y metástasis ósea 106 (41,2%) (12/23 pacientes). La media del diámetro del eje corto de los ganglios linfáticos fue de 0,3 (rango de 0,5-4 cm) y el diámetro del eje largo de 1,1 cm (rango 0,9-8,4 cm).

El valor promedio máximo de absorción estandarizado ( $SUV_{máx}$ ) de las lesiones tumorales fue:  $SUV_{máx}$  de las metástasis óseas 13,6 (DS  $\pm$  8,8) (rango 0,70-42),  $SUV_{máx}$  en las metástasis de los ganglios linfáticos fue 20,1 ( $\pm$  18,8) (rango 2,3-101,3), y  $SUV_{máx}$  en lecho prostático fue 25,5  $\pm$  19,3 (rango 4,3-84,4).

Entre todas las lesiones visualmente consideradas para metástasis por cáncer de próstata observamos que hubo una excelente relación lesión/fondo con el  $^{99m}Tc$ -HYNIC-PSMA, especialmente en las lesiones óseas a las 3hs pos inyección del radiofármaco. La poca actividad en vejiga del  $^{99m}Tc$ -HYNIC-PSMA permitió una mejor visualización de la lesión así como la captación en glándula prostática a diferencia del PET / CT  $^{68}Ga$ -PSMA donde podríamos tener interferencia por la vía de eliminación más lenta en vejiga en el momento en que se adquiere el estudio a los 60 minutos.

En casi todos los pacientes el score de Gleason nos indicaba un riesgo intermedio y alto, lo que en el análisis de las imágenes por ambos métodos nos indicaba un alto  $SUV_{max}$  así como un mayor número de cuentas con una hipercaptación de los radiofármacos que nos infiere una mayor carga de células tumorales en las lesiones.

Tabla 2.

Characteristics	Value
Age(n=23)	
Mean(SD)	68
Range	55-85
Gleason score	
6-7	2(8%)
8-9	21(92%)
PSA at time of scan(g/dl)	
Mean(SD)	80.85
Range	0.38-517 ng/ml)
Treatment n=23	
Hormone therapy	
Yes/No	17(73%)/6(27%)
Radiotherapy	
Yes/No	5(21%)/18(78%)
Quimiotherapy (Docetaxel)	
Yes/No	8(34%)/15(66%)
Ra.223	
Yes/No	2(8%)/21(92%)
None	2(8%)
Risk Group	
Intermediate	2(23)
High	21

Tabla 3. Características de lesiones encontradas como positivas por ambos métodos.

Lesions	Number(n=257)	Size(range)	99Tc Hynic iPSMA	68Ga-PSMA
Lymph node	130(17/23)50%	(0.5-4cm) short axis (0.9-8.4cm)long axis	all	all
Bone	106(12/23)41.2%		all	all
Víscera	1(1/23)0.3%		all	all
Próstata	20(19/23)7%		all	all
				T=257 lesions

## 7. DISCUSIÓN

Varios  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA inhibidores para imágenes de cáncer de próstata se han utilizado con éxito en ensayos clínicos <sup>57-61</sup>. En este estudio, las correlaciones encontradas entre valores normalizados de  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  ( $^{68}\text{Ga}$ ) y número de cuentas ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) de próstata ( $r_2 = 0,731$ ), hueso ( $r_2 = 0,720$ ) y ganglios linfáticos ( $r_2 = 0,864$ ) demostraron que  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-IP SMA es un producto radiofarmacéutico prometedor para la evaluación del cáncer de próstata y para realizar imágenes específicas de los sitios afectados. Por otra parte, se espera un mejor acuerdo de correlación entre  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA en todos los órganos y lesiones si el SUVs también se aplican para SPECT a través de una calibración del sistema fantasma (phantoms) que contienen diferentes actividades y volúmenes de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Los radiofármacos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  producen menores dosis de radiación efectiva (0.004 mSv / MBq) que las de  $^{68}\text{Ga}$  (0,020 mSv / MBq).<sup>62</sup> Sin embargo, se prescribe una cuarta parte de la actividad inyectada para  $^{68}\text{Ga}$  con respecto a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , y la dosis efectiva por exploración es la misma para ambos radionúclidos. Es importante señalar que debido a la vida media de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (6.03 h), el uso de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT como opción de imagen molecular para ayudar en el diagnóstico inicial, sospecha de progresión y en el seguimiento de pacientes con CaP es posible. Esto es porque los tumores de próstata se visualizan claramente a las 3 h como consecuencia de la alta afinidad del radiofármaco y la eliminación rápida de la vejiga.

El análisis presentado analiza el valor y el impacto del  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT en pacientes con cáncer de próstata. Presentamos una cohorte de 23 pacientes analizándolos en el contexto de diagnóstico primario , enfermedad metastásica y recaida siendo todos de alto riesgo y con con alta probabilidad de enfermedad metastásica-locorregional o a distancia en el momento del estudio. Es importante destacar las características de estos pacientes y este nuevo enfoque de la imagen y sus beneficios en cuanto al tratamiento oportuno que recibirán estos pacientes adecuadamente estadificados. A pesar que los resultados de los estudios actuales muestran una sensibilidad del 88% y especificidad del 92% para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT incluso con valores de APE inferiores a 0.5ng/dl así como las ventajas de resolución de imagen que proporcionan los equipos de PET/ CT , sin duda el  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA se convierte en una herramienta útil y eficaz como método de imagen en estos pacientes al ser equivalente al PET CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Hacen falta mas estudios prospectivos que nos evaluen la sensibilidad y especificidad de este nuevo metodo que sin duda sera una opcion para el diagnostic de este tipo de cancer.

## 8. CONCLUSIONES

1. En este estudio el 99mTc-HYNIC-PSMA El SPECT / CT mostró un desempeño diagnóstico similar y/o equivalente al  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT . Este hallazgo proporciona mejores delineaciones para el diagnóstico de pacientes con cáncer de próstata en cualquier escenario desde diagnóstico inicial así como recurrencia bioquímica y enfermedad metastásica resistente a la castración, ya que el 99mTc-HYNIC-PSMA El SPECT / CT podría ser considerado como una herramienta de imagen eficaz y precisa.
2. Con el 99mTc-HYNIC-PSMA El SPECT / CT se observa una mejor caracterización de las lesiones en próstata que con el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT por la interferencia de la actividad radioactiva en la vejiga que no se observa con el primero.
3. La dosis necesaria, biodistribución y su vía de eliminación del 99mTc-HYNIC-PSMA le confiere baja dosis de radiación al paciente lo que lo hace un método seguro.
4. El 99mTc-HYNIC-PSMA El SPECT / CT puede ser utilizado en cualquier departamento de medicina nuclear que cuente con una gammacámara y que no cuente con un equipo de PET/CT para el diagnóstico de pacientes con cáncer de próstata.
5. Un estudio realizado con 99mTc-HYNIC-PSMA El SPECT / CT va a significar un costo económico menor para las instituciones de salud así como para el paciente en comparación con un  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT donde la producción del radionúclido incrementa de manera significativa hasta 10

veces el coste económico de un estudio de tomografía por emisión de positrones con  $^{68}\text{Ga}$ .

6. El  $^{99\text{M}}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA El SPECT CT puede sustituir el gammagrama óseo con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MDP para valoración de metástasis óseas por cáncer de próstata.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. IARC/WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012 [accessed May 20, 2014]. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
2. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893-907.
3. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341:c4543.
4. Lee YJ, Park JE, Jeon BR, Lee SM, Kim SY, Lee YK. Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. *Ann Lab Med* 2013;33:233-241.
5. Baade PD, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:171-184.
6. Gomez-Guerra LS, Martinez-Fierro ML, Alcantara-Aragon V, Ortiz-Lopez R, Martinez-Villarreal RT, Morales-Rodriguez IB, *et al.* Population-based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer* 2009;24:91.
7. Torres-Sánchez L, Vázquez-Salas RA, López-Carrillo L, Manzanilla-García HA, Cruz-Ortiz CH, Mendoza-Peña F, *et al.* Antecedentes de gonorrea y riesgo de cáncer de próstata en hombres mexicanos. Resultados preliminares. *Rev Mex Urol* 2013;73 (supp 1):105-106.
8. Tovar-Guzmán V, Hernandez-Giron C, Lopez-Rios O, Lazcano-Ponce EC. Prostate cancer mortality trends in Mexico, 1980-1995. *Prostate* 1999;39:23-27.

9. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, Rodríguez T, Levi F, Negri E, *et al.* Trends in cancer mortality in Mexico, 1970–1999. *Ann Oncol* 2004;15:1712-1718.
10. Torres-Sánchez LE, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, de la Vara- Salazar E, Lazcano-Ponce E. Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011. *Salud Publica Mex* 2014;56:473-491.
11. INEGI. Regiones Socioeconómicas de México 2000. Available at: [http://sc.inegi.gob.mx/niveles/datosnbi/reg\\_soc\\_mexico.pd](http://sc.inegi.gob.mx/niveles/datosnbi/reg_soc_mexico.pd)
12. Bustos A. Niveles de marginación: una estrategia multivariada de clasificación. *Realidad, datos y espacio revista internacional de estadística y geografía* 2011;2:169-186.
13. Torres-Sánchez LE, Espinoza-Giacinto R, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, Vázquez-Salas RA, Campuzano JC, Lazcano-Ponce E. Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud Publica Mex* 2016;58:179-186.
14. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
15. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968;49(3):347-57.
16. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35-49.
17. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology.* 1981;17(Suppl 3):11-6.
18. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol.* 1978;15(4):340-5.

19. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(12):897-906.
20. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(19):1484-9.
21. Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2009;103(1):49-54.
22. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* 2005;48(6):916-21; discussion 21.
23. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol.* 1997;157(1):204-6.
24. Gleason DF, Mellinger GT, and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974; **111**: 58-64.
25. Bostwick DG, Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**:506-518.
26. Instituto nacional de cancerología. Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas, Segunda edición, marzo de 2001. p: 463 - 474. PONER INCANCITO
27. Flórez Silva F., Uribe Arcila J.F.. UROLOGIA. Corporación para investigaciones biológicas, Segunda edición, 2000. p:138- 145

28. EMIL.A. Tanagho , JACK W. McAninch. UROLOGÍA GENERAL DE SMITH, Ed 11. MANUAL MODERNO; 1997. P. 417-434
29. WANG T, KAWAGUCHI T. "Preliminary evaluation of measurement of serum prostate-specific antigen level in detection of prostate cancer". Ann Clin Lab Sci. 1989;16(6):461-466.
30. DIAMANDIS E. "Prostate specific antigen: a cancer ighter and a valuable messenger?". Clin Chem. 2000;46(7):896-900.
31. KIRBY R. "BPH: When to rule out carcinoma of the prostate". Prog Clin Biol Res. 1994;386:333-343.
32. OSTERLING J, MARTIN S, BERGTRALH E, LOWE F. "The use of prostate-specific antigen in standing patients with newly diagnosed prostate cancer" JAMA. 1993;269:57-60.
33. NASH A, MELEZINEK I. "The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer". Endocr Relat Cancer. 2000;7(1):37-51.
34. TOSOIAN J, LOEB S. "PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer". Scientific World Journal. 2010;10:1919-1931.
35. CLEMENTS R. "The role of transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives". Curr Urol Rep. 2002;3:194-200.
36. DAVIS M, SOFER M, KIM SS, SOLOWAY MS. "The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique". J Urol. 2002;167:566-570.
37. NCCN guidelines 2017-05-14
38. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical

- review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450693>.
39. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1249-1254. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883001>.
40. Uwe Haberkorn, PSMA ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer, *Cancer Imaging* 2014, 14(Suppl 1):O10
41. 18F-fluoride on osteoblasts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:491–494. 8.  
Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate-specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91:528–539.
42. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*. 1993; 53:227–230.
43. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1987;7:927–935.
44. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 1996;48:326–334.
45. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3:81–85.
46. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology*. 1998;52:637–640.

47. Pomper MG, Musachio JL, Zhang J, et al. 11C-MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *Mol Imaging*. 2002;1:96–101.
48. Foss CA, Mease RC, Fan H, et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4022–4028.
49. Mease RC, Dusich CL, Foss CA, et al. N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[18F]fluorobenzyl-L-cysteine, [18F]DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:3036–3043.
50. Kularatne SA, Zhou Z, Yang J, Post CB, Low PS. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted 99mTc radioimaging agents. *Mol Pharm*. 2009;6:790–800.
51. Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, et al. Preclinical evaluation of novel glutamateurea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. *Cancer Res*. 2009;69:6932–6940.
10. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem*. 2010;53:5333–5341.
52. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*. 2012;23:688–697.
53. Hillier SM, Maresca KP, Lu G, et al. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:1369–1376.

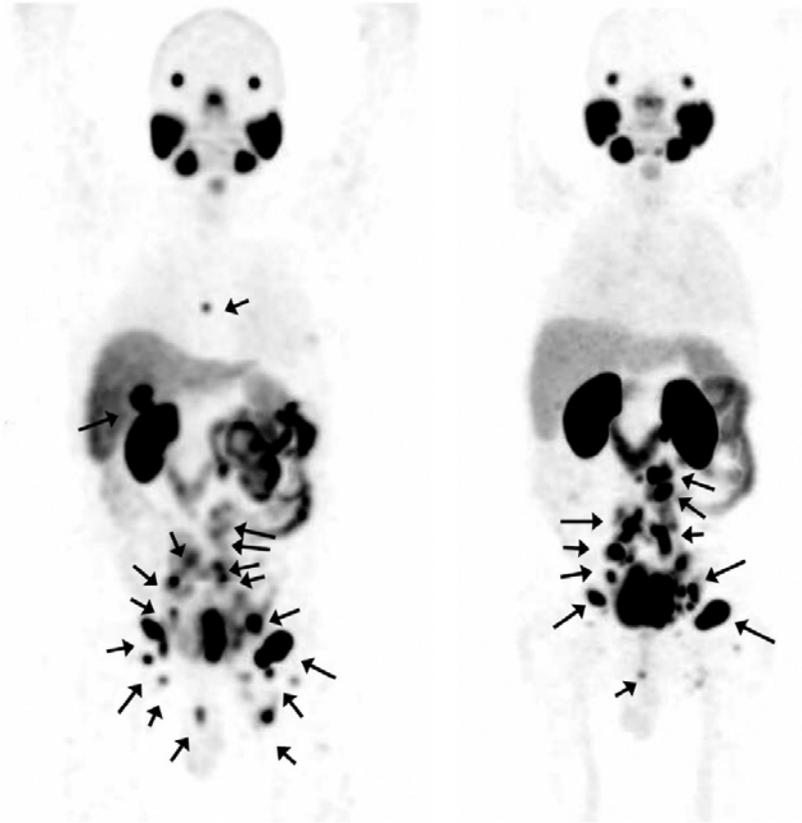
54. Surveillance Research Program, NCI. SEER Stat Fact Sheets: Prostate Cancer. National Cancer Institute website. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. Accessed October 3, 2014
55. Shariat SF, Scardino PT, Lilja H. Screening for prostate cancer: an update. *Can J Urol*. 2008;15:4363–4374.
56. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243:28–53.
57. Hou AH, Swanson D, Barqawi AB. Modalities for imaging of prostate cancer. *Adv Urol*. 2009;2009:1–12
58. Ferro-Flores G, Luna-Gutierrez M, Ocampo-Garcia B, Santos-Cuevas C, Azorin-Vega E, Jimenez-Mancilla N, et al. Clinical translation of a PSMA inhibitor for <sup>99m</sup>Tc-based SPECT. *Nucl Med Biol* 2017;48:36-44.
59. Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schäfer M, et al. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA-HBED-CC: a new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals* 2014;7:779-96.
60. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull W-E, Wängler C, Mier W, et al. <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate Chem* 2012;23:688-97.
61. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. <sup>68</sup>Ga-and <sup>177</sup>Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med* 2015;56:1169-76.
62. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer H, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:887-97.

63. López-Rodríguez V, Galindo-Sarco C, García-Pérez FO, Ferro-Flores G, Arrieta O, Ávila-Rodríguez MA. PET-based human dosimetry of the dimeric  $\alpha v\beta 3$  integrin ligand  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-E-[c (RGDfK)] 2, a potential tracer for imaging tumor angiogenesis. *J Nucl Med* 2016;57:404–9.

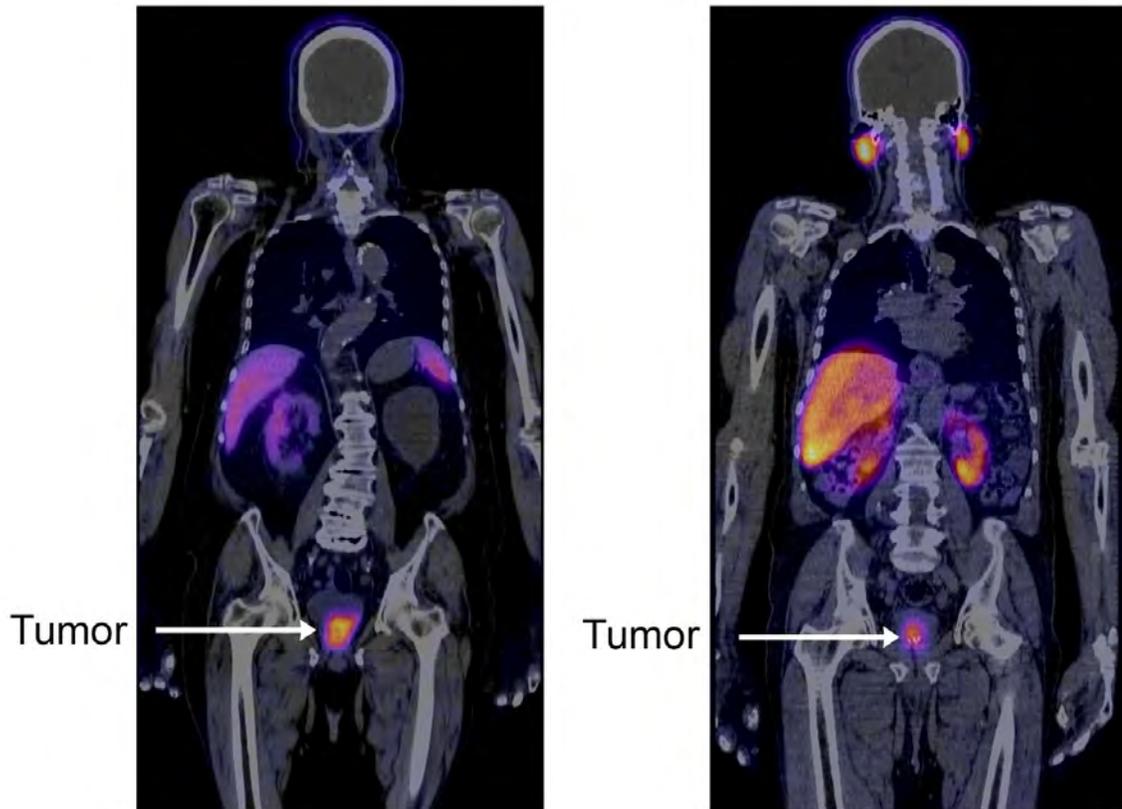
## 10. ANEXOS

$^{99m}\text{Tc}$  99mTc-HYNIC-PSMA SPECT/CT

$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT

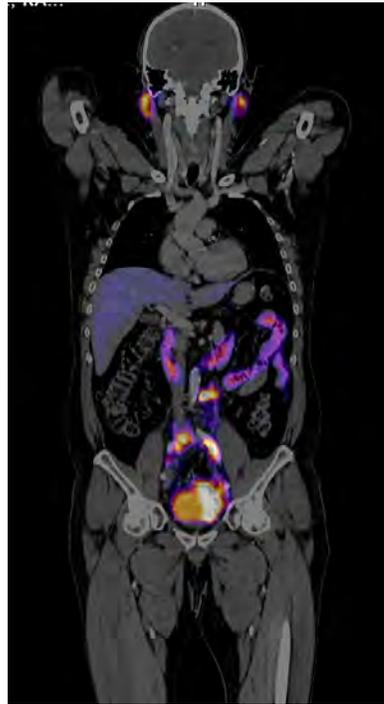


Paciente masculino con cáncer de próstata metastásico a 1 h después de la administración de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA (imagen SPECT de 740 MBq) (izquierda). El mismo paciente con cáncer de próstata metastásico a 1 h después de la administración de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 (185 MBq, imagen de PET) (Derecha).

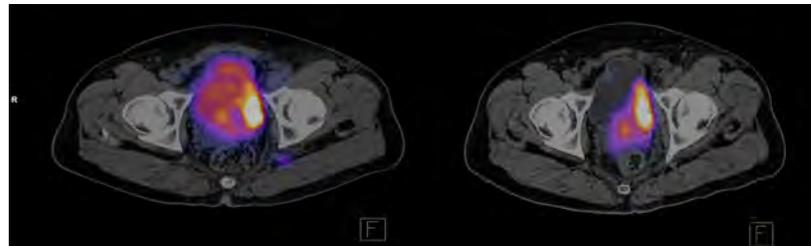
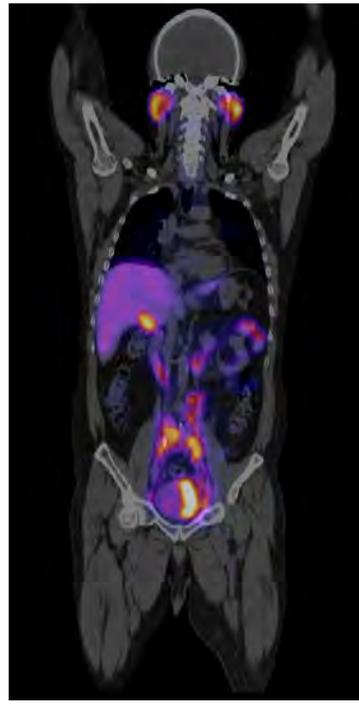


SPECT / CT :Paciente con cáncer de próstata a las 3 h después de  $99\text{mTc-EDDA}$  / HYNIC-iPSMA con administración de (740 MBq).

$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT



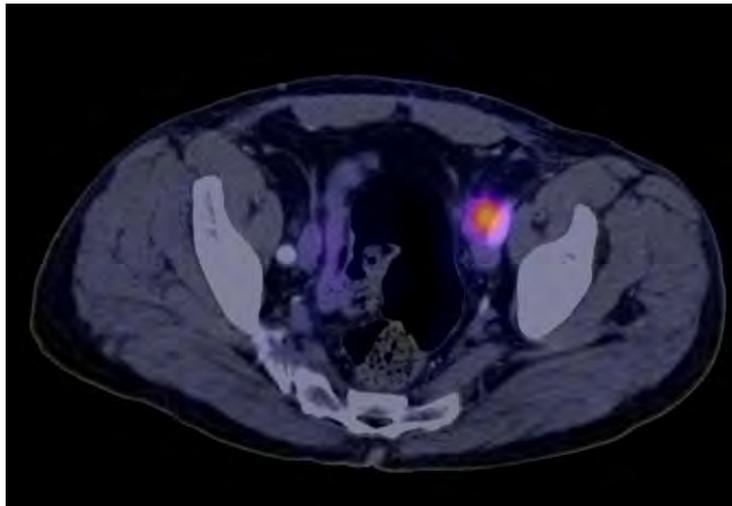
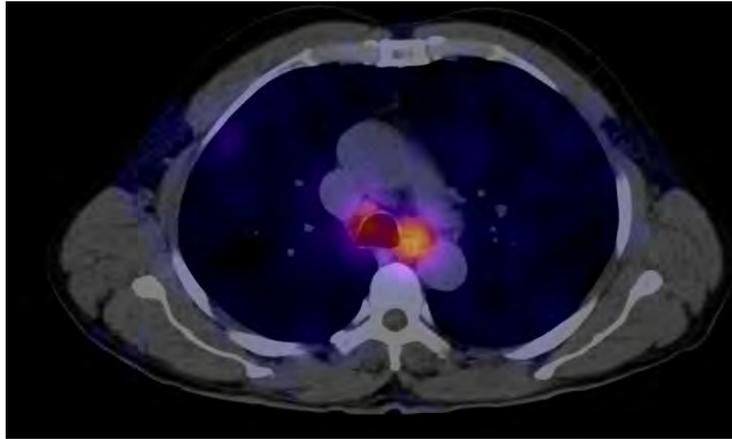
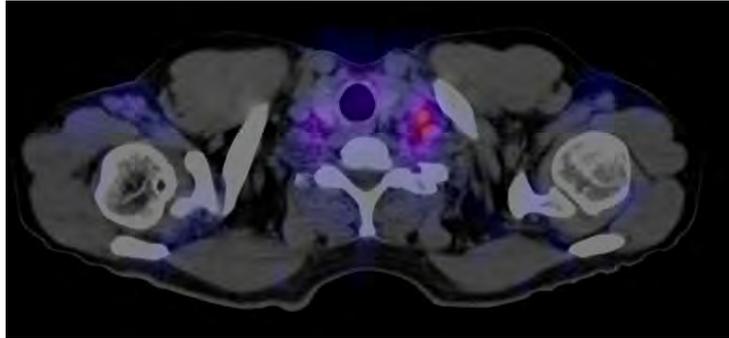
$^{99\text{m}}\text{Tc}$   $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA



Paciente masculino de 55 años con Adenocarcinoma de Próstata metastásico ,  
APE 126 ng/ml.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA (imagen SPECT de 740 MBq)  
(derecha). El mismo paciente con cáncer de próstata metastásico a 1 h después  
de la administración de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 (185 MBq, imagen de PET) (Izquierda).  
Se observa la glandula prostática aumentada de tamaño con una lesión solida,  
que pierde plano de separación con la pared posterior de la vejiga . El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$   
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA en comparación con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT

tiene mejor relación blanco/fondo de las lesiones, principalmente en lecho prostático porque hay menos actividad en la vejiga.

$^{99m}\text{Tc}$  99mTc-HYNIC-PSMA



Paciente masculino de 55 años con Adenocarcinoma de Próstata metástasico ,  
APE 126 ng/ml.(arriba) 99mTc-EDDA / HYNIC-iPSMA (imagen SPECT de 740  
MBq). La imagen muestra captación aumentada en adenopatías cervicales,

mediastinales y pélvicas en relación a metástasis. Los ganglios muestran un rango de diámetro 5-15mm.

$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  99mTc-HYNIC-PSMA



Paciente masculino de 65 años de edad con adenocarcinoma de próstata metastásico Gleason 9, prostatectomía.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA / HYNIC-iPSMA (imagen SPECT de 740 MBq) (derecha). El mismo paciente con cáncer de próstata metastásico a 1 h después de la administración de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 (185 MBq, imagen de PET) (Izquierda). En el MIP y Raw-data se observan el mismo número de lesiones por ambos métodos con igual incremento de la captación en adenopatías cervicales, mediastinales, retroperitoneales y hueso.

# INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la Investigación:

**“COMPARACIÓN DEL <sup>99m</sup>Tc-EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT CT CON EL <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACION Y/O METASTASICO EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MEXICO”**

Investigador principal: Dra.Jenny Davanzo Residente de Medicina Nuclear

Sede donde se realizara el estudio: Instituto Nacional de Cancerología

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación médica. Antes de decidir si participará o no, debe de conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

### 1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El cáncer de próstata es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo en hombres. Una de las características principales es la expresión de el Antígeno de membrana prostático específico, el cual es una glicoproteína integral de membrana tipo II que participa en la formación de nuevos vasos y se expresa en casi 100% de las lesiones locales por cancer de próstata, ganglios linfáticos y metástasis a distancia ,especialmente en pacientes que han recibido terapia anti-androgenica por lo que se considera un objetivo ideal de aplicación teragnostica.El SPECT CT con Tc PSMA es una técnica no invasiva y reproducible que permite el diagnostico temprano de la enfermedad y aporta información útil para realizar un cambio oportuno en la terapia y estima el pronóstico de los pacientes.

### 2.- OBJETIVO DEL ESTUDIO.

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo: Evaluar la presencia de receptores de antígeno de membrana prostático específico presente en enfermedad local y metastásica en pacientes con cancer de próstata mediante el rastreo y tomografía por emisión de foton único (SPECT CT) con <sup>99</sup>TcPSMA y Tomografía por emisión de positrones con <sup>68</sup>Ga PSMA.

<sup>99</sup>Tc PSMA: Para realizar el estudio **No se requiere ayuno**; posterior a su llegada se realizará una punción para canalizar una de sus venas. Una vez realizado lo anterior se procederá a la administración del radiotrazador por vía intravenosa, posterior a ello permanecerá en una habitación a temperatura ambiente en la que deberá permanecer durante 3 horas para posteriormente adquirir un rastreo de cuerpo entero y SPECT CT.

### 3.- ACLARACIONES.

La punción que se realizará para canalizar su vena y aplicar el radiotrazador puede provocar dolor. El radiotrazador que se utilizará es seguro y las reacciones alérgicas del mismo son muy poco comunes. En caso de antecedente de alergias se deberá informar al médico.

Si usted llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y seguimiento necesario en el INCan. Cualquier complicación será atendida por personal especializado.

**Su participación en este estudio es completamente voluntaria.** Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el Instituto Nacional de Cancerología, su decisión, no afectará su relación con el INCan y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe en el Instituto.

En caso de aceptar participar en el protocolo **será su deber asistir en tiempo y forma a las citas programadas para la realización de los estudios.**

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse al Departamento de Medicina Nuclear y/o marcar al teléfono que abajo se señala, en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana. **Responsable Dra. Jenny Davanzo** Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

**Teléfono: 56280400**

**Extensión: 10134**

#### **4.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Estoy consciente de que participar en dicho estudio requiere la revisión detallada de mi expediente médico, de la extracción de información con datos personales confidenciales y su posible presentación de esta información en diversos medios de índole académico que pueden ser propios de mi condición médica.

Así mismo entiendo que la información obtenida por la revisión de mi expediente y la información generada por los estudios que se me realicen serán **completamente confidenciales** y se aplicaran criterios de anonimato en caso de la exposición de los resultados derivados de este estudio. Todo con base en la Normatividad derivada de la **Ley General de Salud Mexicana** en su apartado de investigación y las normas técnicas 313, 314 y 315 publicadas el 26 de julio de 1988 y en base a las disposiciones por el **Artículo 16** en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, así como lo señalado en la **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial referente a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, cuya última revisión se llevó a cabo en la 59ª Asamblea General realizada en Seúl, Corea, en octubre de 2008.

Por lo que he comprendido las explicaciones, han sido aclarado todas mis dudas y estoy satisfecho/a de la información recibida. También se me informa que soy libre de seguir o no participando en este estudio en cualquier momento, sin que haya ninguna repercusión en mi persona directa o indirectamente. Puedo retirar mi consentimiento sin explicación alguna y dejar de participar en este protocolo sin que eso afecte mi estado de paciente de esta institución. Comprendiendo el alcance de los riesgos y beneficios, **firmo este consentimiento informado** por mi libre voluntad en presencia de mis testigos y/o familiares sin haber estado sujeto(a) a ningún tipo de presión o coacción para hacerlo.

Por lo anterior es mi decisión de **AUTORIZAR** a la institución/medico de participar en dicho estudio.

---

Nombre del Participante

---

Firma del Participante

---

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado