



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

IMAGINOLOGIA MOLECULAR

**CORRELACIÓN DEL VALOR DIAGNÓSTICO DE PET/CT
CON ⁶⁸GA-PSMA EN PACIENTES CON RECURRENCIA DE
CÁNCER PROSTÁTICO CON VALORES MENORES A 2.5
NG/ML.**

T E S I S

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

PRESENTA:

DRA. BLANCA LUCERO ABUNDIZ LÓPEZ



**DR. EDGAR VALENTÍN GÓMEZ
ARGUMOSA
ASESOR TEÓRICO**

**DR. FRANCISCO OSVALDO
GARCÍA PÉREZ
ASESOR METODOLÓGICO**

CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

**CORRELACIÓN DEL VALOR DIAGNÓSTICO DE PET/CT CON ⁶⁸Ga-PSMA
EN PACIENTES CON RECURRENCIA DE CÁNCER PROSTÁTICO CON
VALORES MENORES A 2.5 NG/ML.**

Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa
Presidente de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

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

Dra. Blanca Lucero Abundiz López
Médico Residente de Tercer Grado Medicina Nuclear e Imaginología
Molecular
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

El trabajo de ésta tesis se desarrolló en las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología, en el Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, bajo la dirección del Dr. F. Osvaldo García Pérez.

Agradezco al personal de enfermería, técnicos, físicos y químicos que colaboraron para la elaboración del presente trabajo.

Índice General

i.	ÍNDICE	PAG
ii.	Agradecimientos	
iii.	Lista de cuadros, gráficas y abreviaturas:	
iv.	Resumen	9
1.	Introducción	11
2.	Marco teórico:	13
3.	Método:	
a.	Justificación.	21
b.	Planteamiento del problema y pregunta de investigación	22
c.	Objetivos: general y específico.	23
d.	Hipótesis.	24
e.	Variables.	25
f.	Muestra.	26
g.	Participantes.	26
h.	Criterios de selección.	27
i.	Alcance del estudio.	28
j.	Diseño.	28
k.	Instrumento.	28
l.	Procedimiento.	29
m.	Consideraciones éticas.	30
4.	Resultados	31
4	Correlación del valor diagnóstico de pet/ct con 68Ga-PSMA en pacientes con recurrencia de cáncer prostático con valores menores a 2.5 ng/ml.	

5. Discusión	37
6. Conclusiones	40
7. Referencias bibliográficas.	42
8. Anexos:	48
a. Carta de consentimiento informado.	49

Agradecimientos

Agradezco a cada una de las personas que me han apoyado en el camino, mi familia y amigos, pero primordialmente a la persona que me acompaña de la mano y me motiva a ser mejor cada día.

Índice de Tablas y Gráficas

	PAG
Figura 1. Un esquema mecanicista de α -NAAG (glutamato es de color rojo, y NAA es azul) de unión y la escisión por PSMA (negro).	15
Figura 2. Esquemática de antígeno de membrana específico de la próstata.	16
Figura 3. Comparación de antígeno prostático específico (PSA) y antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA).	
RT-PCR, reacción en cadena reversa de la polimerasa transcriptasa.	17
Tabla 1. Distribución de los pacientes con PET/CT ^{68}Ga -PSMA positivo y negativo, clasificados en base a sus niveles de APE .	32
Tabla 2. Se observan los diferentes sitios de metástasis de cáncer de próstata recurrente, compatible con la revisión bibliográfica, con un porcentaje mayor en la incidencia de metástasis nodales seguidas de las óseas	34
Gráfica 1. Gráfica de barras representando la edad en años de los 26 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata	31
Gráfica 2. Distribución gráfica de los pacientes con PET/CT positivo y su correlación con los niveles de APE	33
Gráfica 3. Sitios de metástasis mas frecuente en correlación a los niveles de APE.	35
Gráfica 4. Sitios de metástasis mas frecuente en correlación con la indicación de realización del PET/CT.	36

Lista de Abreviaturas

PET/CT: Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computada

PSMA: Antígeno de membrana prostático específico

⁶⁸Ga: Galio 68

CaP: Cáncer de Próstata

CaPre: Cáncer de Próstata recurrente

APE: Antígeno prostático específico

PR: Prostatectomía radical

RT: Radioterapia

ReB: Recurrencia bioquímica

NAAG: *N*-acetil-L-aspartil-L-glutamato

NAA: *N*-acetil-L-aspartato

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) es un importante problema de salud en todo el mundo, con hasta un 60% de los pacientes que experimentan una recaída bioquímica tras tratamiento radical. El diagnóstico precoz de la recurrencia de CaP es de gran importancia para el tratamiento de rescate con éxito. La necesidad de imágenes precisas ha llevado a la introducción de antígeno de membrana (PSMA) radiotrazadores basados específico de la próstata para la tomografía por emisión de positrones (PET). **Objetivo:** Conocer el porcentaje de estudios PET/CT ^{68}Ga -PSMA positivos en pacientes con recurrencia de cáncer prostático, con niveles de APE menores a 2.5 ng/ml. **Material y Métodos:** 26 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata entre los 45 y 85 años con biopsia y seguimiento en el InCan con estudios PET/CT con ^{68}Ga -PSMA de estadificación y seguimiento post-tratamiento, así como estudios de laboratorio con niveles séricos de APE. **Resultados:** En los resultados de correlación se encontró que de una N=26 (100%), de los cuales N=16 (61.5%) se encontró con un PET/CT ^{68}Ga -PSMA positivo y N=10 (38.5%), se clasificaron los pacientes de acuerdo a los niveles de APE encontrándose en su mayoría por debajo de 0.5 ng/ml en un 38.4%, de los pacientes con un APE menor a 0.5, N=7 (26.9%) tenían un PET/CT ^{68}Ga -PSMA positivo y N=3 (73.1%) se encontró el PET/CT ^{68}Ga -PSMA negativo. **Conclusiones:** el ^{68}Ga -PSMA mejora la detección de lesiones en el grupo de pacientes en un estado temprano, permitiendo potencialmente terapias de rescate más personalizados. La tasa de detección del 58% en los pacientes con un nivel

de PSA <0,5 ng/ml tiene, en particular, un impacto clínico porque directrices urológicas (por ejemplo, la Asociación Europea de Urología) definir un valor de PSA de 0,5 ng/ml como el límite superior para la radioterapia de rescate.

Palabras clave: cáncer de próstata, PSMA, APE, PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA.

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es un importante problema de salud en todo el mundo, con hasta un 60% de los pacientes que experimentan una recaída bioquímica tras tratamiento radical. El diagnóstico precoz de la recurrencia de CaP es de gran importancia para el tratamiento de rescate con éxito. La necesidad de imágenes precisas ha llevado a la introducción de antígeno de membrana (PSMA) radiotrazadores basados específico de la próstata para la tomografía por emisión de positrones (PET) ⁽¹⁾.

Antígeno de membrana prostático específico (PSMA) ha surgido como una diana para formación de imágenes de radionúclidos y la terapia del cáncer de próstata recurrente (CaPre) ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾. Expresión de PSMA es generalmente fuerte en CaP y débil o ausente en el tejido benigno de la próstata ⁽⁵⁾. PSMA sobreexpresión se correlaciona generalmente con la puntuación de Gleason ⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Por lo tanto, PSMA se considera un objetivo para la formación de imágenes y terapia con radionúclido ⁽⁸⁾.

Los estudios PET / CT usando el ligando ⁶⁸Ga-PSMA se ha considerado como una nueva modalidad de imagen para la detección de CaP de recurrencia y / o metástasis ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Los estudios iniciales indicaron que el ⁶⁸Ga-PSMA puede ofrecer una muy alta tasa de detección de la lesión, incluso en pacientes con niveles bajos de APE ⁽¹¹⁾.

Sin embargo, como con cualquier nuevo trazador, como el ⁶⁸Ga-PSMA se deben hacer múltiples estudios y evaluaciones para conocer falsos positivos, artefactos y la captación en los tejidos no objetivo que sólo se descubren después de la introducción en la práctica clínica ⁽¹²⁾.

El objetivo del presente estudio es la evaluación en pacientes con probable recurrencia bioquímica sin datos clínicos confirmatorios, donde el papel del PET/CT es esencial para un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, sobre todo en aquellos pacientes con APE <2.5 ng/ml, donde aún no está claro el estadiaje de la enfermedad.

Marco Teórico

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia sólida más común en los hombres en todo el mundo con un incremento actualmente notable en su tasa de incidencia y prevalencia ⁽¹³⁾. La terapia inicial se basa en la prostatectomía radical (PR) y la radioterapia (RT), son las dos principales modalidades terapéuticas en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata clínicamente localizado, si bien ambas terapias se asocian con tasas de supervivencia global relativamente alta libre de cáncer y a los 5 y 10 años, hasta un 40% de los pacientes desarrollarán recurrencia bioquímica (ReB), evidenciado por un aumento en los niveles séricos de antígeno prostático específico (APE), dentro de los 10 años tras el tratamiento primario ⁽¹⁴⁾⁽¹⁾.

Las opciones de tratamiento para estos pacientes dependen de si el cáncer se encuentra localmente recurrente, se ha extendido a sitios distantes, o ambos ⁽¹⁴⁾.

El cáncer de próstata es biológica y clínicamente una enfermedad heterogénea que hace que la evaluación de imágenes sea desafiante. Uno de los retos importantes en este tipo de cáncer es detectar la enfermedad recurrente y la respuesta bioquímica usando el antígeno prostático específico (APE) y las imágenes anatómicas y funcionales ⁽¹⁵⁾.

La obtención de imágenes precisas juega un papel importante en el diagnóstico, la estadificación, reestadificación, la detección de la recurrencia bioquímica, y para la terapia de pacientes con CaP. Debido a que ningún tratamiento eficaz está disponible para el CaP avanzado, hay una necesidad urgente de desarrollar nuevos y más eficaces estrategias terapéuticas, para la detección oportuna de recurrencia tanto bioquímica como clínica ⁽¹⁶⁾.

Métodos de imagen morfológica exhiben considerables limitaciones: su sensibilidad oscila entre el 25% y el 54% para la detección de la recurrencia local por ultrasonido transrectal o CT y ésta mejora moderadamente mediante técnicas de imagen de RM funcional. La sensibilidad para la detección de metástasis de ganglios linfáticos por CT o RM se encuentra entre el 30% - 80% ⁽¹⁷⁾.

Los recientes avances en imágenes de resonancia magnética (RM) de la glándula de la próstata han mejorado nuestra capacidad para detectar el CaP con especial recomendación por la Asociación Americana de Urología en pacientes sometidos a repetidas biopsias de próstata. Sin embargo, la RM no detecta hasta un 20% de los cánceres clínicamente significativos; tiene baja sensibilidad para la detección de linfadenopatía y su especificidad es limitada. El CaP en la zona periférica muestra baja intensidad de señal, que se distingue fácilmente de la zona periférica de alta señal (normal), pero la baja intensidad de señal no es específica y puede también ser visto en condiciones benignas, tales como prostatitis y fibrosis post-radiación ⁽¹⁷⁾.

Para optimizar el resultado del tratamiento, especialmente en pacientes de alto riesgo con CaP, la terapia de CaP se está dirigiendo rápidamente hacia la personalización, y las imágenes médicas, incluyendo la tomografía por emisión de positrones (PET) / tomografía computarizada (CT), juega un papel importante en la medicina personalizada en oncología ⁽¹⁶⁾.

El objetivo principal de la adquisición de imágenes moleculares funcionales ha sido mejorar la detección del cáncer de próstata recurrente (CaPre). Principalmente en pacientes con valores de APE por debajo de 3 ng / ml, la tasa de detección es sólo del 40% -60% ⁽¹⁸⁾.

Los niveles de APE y la formación de imágenes han tenido sus limitaciones con respecto al diagnóstico, la estadificación y el pronóstico. Ambos muestran altos

14 | Correlación del valor diagnóstico de pet/ct con 68Ga-PSMA en pacientes con recurrencia de cáncer prostático con valores menores a 2.5 ng/ml.

falsos positivos durante el cribado debido a los efectos de confusión de la hiperplasia prostática benigna y prostatitis ⁽¹⁹⁾.

Los valores de APE muestran una gran cantidad de variaciones inter e intraindividuales con el tiempo debido a manipulaciones de la próstata y son menos fiables como marcador independiente. La importancia de los valores de APE tiene que estar correlacionado con modalidades de imagen, ya que desde los ganglios linfáticos y metástasis óseas pueden estar presentes sin ningún aumento evidente en los valores de APE o los niveles de APE podrían aumentar después de la quimioterapia sin ninguna enfermedad subyacente obvia. Estos problemas han conducido a la identificación de biomarcadores más robustas de superficie en el cáncer de próstata ⁽²⁰⁾.

En recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical (PR), es considerada con un aumento del nivel de antígeno prostático específico (APE) el cual precede a una recurrencia clínicamente detectable por meses a años. Sin embargo, no puede diferenciar entre la enfermedad local, regional o sistémica con la precisión necesaria que es esencial para el manejo de la enfermedad. Además, la cinética del APE tales como la velocidad de APE de elevación y el tiempo de duplicación juegan un papel importante, ya que con una cinética alta de APE se facilita la detección de la enfermedad recurrente de manera oportuna, ocurriendo lo inverso en una cinética baja ⁽⁴⁾.

Fracaso bioquímico se define como un aumento en el nivel de PSA en suero con estudios de imagen estándar negativos después de la terapia definitiva para el cáncer de próstata primario. El Urologic Asociación Americana (AUA) define recurrencia bioquímica en pacientes post-prostatectomía como un nivel de PSA en suero inicial de 0,2 ng / ml o superior, con un segundo nivel de confirmación mayor que 0,2 ng / ml ⁽²¹⁾.

La Sociedad Americana de Radiología Terapéutica y Oncología, definición de consenso para el fracaso bioquímico después de la radioterapia de haz externo

primario es, un aumento de 2 ng/ml o más por encima del nivel nadir APE, independientemente de la terapia hormonal ⁽²²⁾.

El antígeno de membrana prostático específico (PSMA) es una peptidasa que está implicada en la hidrólisis de *N*-acetil-L-aspartil-L-glutamato (NAAG) en el correspondiente *N*-acetil-L-aspartato (NAA) y L-glutamato. En comparación con el tejido sano de próstata humano o la hiperplasia, se ve sobreexpresado en casi todos los tumores de carcinoma de próstata (CaP), siendo de 10 a 80 veces superior, incluyendo las células de carcinoma de próstata en etapa avanzada, y en la neovasculatura del tumor, deduciendo que el PSMA tiene un papel importante en la carcinogénesis ⁽¹⁸⁾.

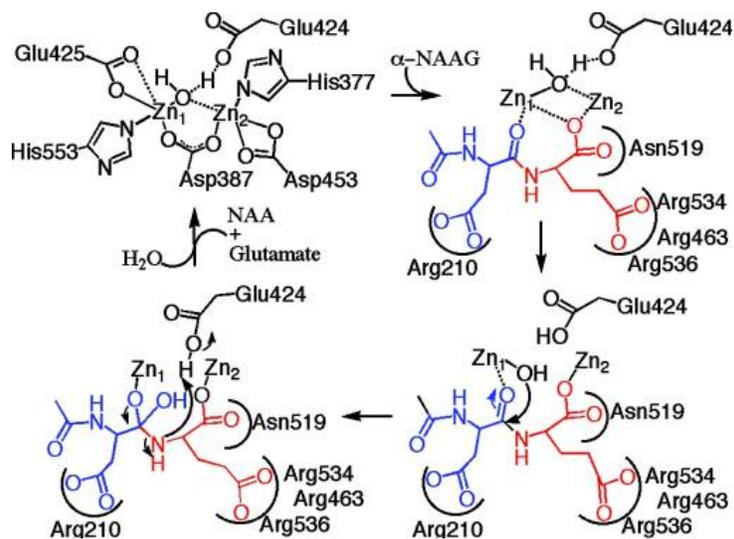


Figura 1. Un esquema mecanicista de α -NAAG (glutamato es de color rojo, y NAA es azul) de unión y la escisión por PSMA (negro). Los residuos de PSMA zinc vinculante se supone que permanecen unidos durante el mecanismo de reacción y se omiten en los pasos de sustrato de unión y escisión para claridad. El grupo carboxilo C-terminal se une a los iones de zinc en una forma de puente, y hay interacciones electrostáticas entre la cadena lateral del glutamato y el parche de arginina y la cadena lateral de aspartato y Arg-210. La molécula de agua zinc unido está a punto de atacar el enlace peptídico del sustrato unida, lo que lleva a una, la escisión del enlace, y la disociación producto intermedio tetraédrico. Se espera que un mecanismo análogo para la escisión de α -NAAG por NLD2 ⁽²³⁾.

En los últimos años, gran atención se ha centrado en el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), también conocido como hidrolasa I folato o glutamato carboxipeptidasa II, es una proteína transmembrana que consiste en 750 aminoácidos y tiene un peso molecular de Mr 110,000 como un objetivo prometedor para la imagen y la terapia con radionucleidos, ya que está regulada al alza en la mayoría de CaP ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾.

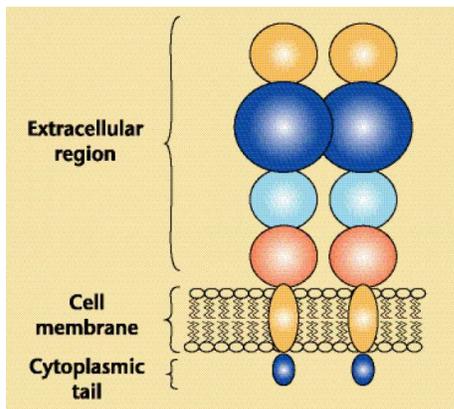


Figura 2. Esquemática de antígeno de membrana específico de la próstata ⁽²⁶⁾.

Varios estudios han demostrado un gran potencial de PSMA PET/CT para la estadificación inicial, la estadificación ganglionar, y la detección de la recurrencia de CaP, incluso con valores de antígeno prostático específico muy bajos después de la terapia primaria. Además, los estudios han demostrado que PSMA PET/CT tiene un índice de detección más alto que de colina PET/CT ⁽²⁷⁾.

La expresión de PSMA se incrementa aún más en pacientes con enfermedad metastásica y/o aquellos que han progresado a un estado refractario a hormonas. Niveles de PSMA aumentan con el estadio clínico y el grado de diferenciación del tumor. Por otra parte, la terapia con privación de andrógenos a largo plazo puede aumentar la expresión de PSMA tumoral, facilitando con ello la metástasis ⁽²⁰⁾⁽²⁸⁾.

PSA	PSMA
<ul style="list-style-type: none"> • Secretory protein • Known function—liquefaction of semen • Measured in serum as a cancer marker • Decreased with androgen deprivation 	<ul style="list-style-type: none"> • Integral membrane protein • Several enzymatic functions • Upregulated with androgen deprivation • RT-PCR used to detect in serum; not verified as screening tool/ marker • Expression correlates with cancer aggressiveness and represents an independent indicator of poor prognosis

Figura 3. Comparación de antígeno prostático específico (PSA) y antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA). RT-PCR, reacción en cadena reversa de la polimerasa transcriptasa ⁽²⁶⁾.

En los dos últimos años, el aumento de la sensibilidad y especificidad de ⁶⁸Ga-PSMA ha permitido mejorar la puesta en escena y la detección de la recurrencia y la metástasis en un gran número de pacientes. Además, la capacidad del PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA para localizar la recurrencia en pacientes con el aumento de los niveles de APE parece ser notablemente superior a otros de formación de imágenes clínicamente disponible ⁽⁹⁾.

En un estudio retrospectivo de 335 pacientes con una media de APE de 25.5 ng/ml se observó que la sensibilidad del ⁶⁸Ga-PSMA al inicio del diagnóstico fue del 95% con IC del 95% que varía de 86% a 98%. El valor predictivo positivo fue alto en 98% con IC del 95% que varía de 91% a 99%. Mostrando una acumulación proporcional ⁶⁸Ga-PSMA en la glándula de la próstata al volumen tumoral y a la puntuación de Gleason ⁽⁵⁾.

Existen algunos otros estudios retrospectivos con el objetivo de analizar y evaluar la farmacocinética y la distribución de la PSMA inhibidor de ⁶⁸Ga-PSMA en pacientes con recaída bioquímica de CaP y la correlación potencial entre los niveles de APE ⁽²²⁾.

El análisis reveló que 71,0% de los pacientes estudiados demostraron al menos una lesión sospechosa recurrencia-CaP. Esta tasa de detección es alta, pero

menor que los datos recientemente publicados por Afshar-Oromieh et al. ⁽⁹⁾ y Eiber et al. ⁽¹⁵⁾, que también lleva a cabo ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC en pacientes con recurrencia bioquímica de CaP reportaron 82,8% y 89,5% la tasa de detección, respectivamente ⁽²²⁾.

El análisis de correlación mostró que los niveles de APE se correlacionan moderadamente pero significativamente ($r = 0,54, p < 0,01$) con el número de lesiones ⁶⁸Ga-PSMA positivas detectadas. Los pacientes ⁶⁸Ga-PSMA positivos tenían valores de APE significativamente más altos que pacientes ⁶⁸Ga-PSMA negativas ⁽²²⁾.

Lo que se concluyó con los resultados obtenidos de Afshar-Oromieh et al. ⁽⁹⁾ y Eiber et al. ⁽¹⁵⁾ que mostraron una tasa de detección gradualmente creciente de las lesiones de recurrencia de CaP directamente proporcional a los niveles de APE. Además, hemos podido demostrar que los SUVmax en el CaP lesiones de recurrencia indicaron también una correlación directa moderadamente, pero significativamente, con APE, lo que indica una relación entre la intensidad de la captación de trazador en tejidos relacionados con recurrencia en CaP, representado con PET/CT, y los niveles plasmáticos de APE ⁽²⁵⁾⁽⁷⁾.

Otros estudios retrospectivos han intentado evaluar el valor del PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA para la detección y localización de la enfermedad recurrente, como es el caso de Afshar-Oromieh et al. quien realizó un PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA a 248 pacientes para la detección oportuna de CaPre del 2012 al 2014 incluyendo pacientes con prostactomía radical y niveles de APE ≥ 0.2 ng / ml, que no habían recibido quimioterapia, 60 pacientes habían recibido terapia de privación de andrógenos en los últimos 6 meses antes del examen. De los 248 pacientes, 222 (89.5%) mostró 1 o más localizaciones para CaPre, con una eficacia de detección del 96.8% (120/124) para un valor de PSA de ≥ 2 ng / mL, 93.0% (67/72) para un valor de PSA de 1 a < 2 ng / mL, 72.7% (24/33) para un valor de PSA de 0,5 a < 1 ng / ml, y 57.9% (11/19) para un valor de PSA de 0,2 a $< 0,5$ ng / ml. (15)

Estudios preliminares también revelaron que aproximadamente el 40% de los pacientes CaPre con ReB y niveles de APE bajos (APE <2 ng/ml) podría mostrar resultados negativos ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT. Teniendo en cuenta estos aspectos, es importante identificar a los pacientes con BR que se beneficiarían de un exploración ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT ⁽¹¹⁾.

Metodología

– Justificación

El cáncer de próstata (CaP) es un importante problema de salud en todo el mundo con hasta un 60% de los pacientes experimentan una recaída bioquímica tras tratamiento radical. El diagnóstico precoz del CaPre es de gran importancia para el tratamiento de rescate con éxito. La necesidad de imágenes precisas ha llevado a la introducción de antígeno de membrana prostático específico (PSMA) en los estudios moleculares de PET/CT.

El antígeno de membrana prostático específico (PSMA) se ha convertido en un radionuclido ideal para la estadificación de CaP por su alta sensibilidad y especificidad, actualmente con un futuro prometedor para el diagnóstico de CaPre incluso cuando el APE se encuentre por debajo de 2.5ng/ml, sin embargo aún no existe suficiente evidencia sobre la sensibilidad bajo estas condiciones, que sustente su aplicación oportuna en el diagnóstico.

– *Planteamiento del Problema*

Se realizó un estudio transversal en un grupo de 26 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata entre los 45 y 85 años con biopsia y seguimiento en el InCan con estudios PET/CT con ^{68}Ga -PSMA de estadificación y seguimiento post-tratamiento, así como estudios de laboratorio con niveles séricos de APE, en donde se trata de valorar la correlación entre niveles de APE y PET/CT positivo que confirmen el porcentaje de recurrencia, al igual que un análisis secundario de los sitios más frecuentes de recurrencia, su relación entre el SUVmax y Gleason.

– *Pregunta de Investigación*

¿Será conveniente realizar estudios PET/CT ^{68}Ga -PSMA para la detección oportuna de pacientes con recurrencia de cáncer prostático, utilizando como corte niveles de antígeno prostático específico menores a 2.5 ng/ml?

– *Objetivos*

Objetivos Generales

- I. Conocer el porcentaje de estudios PET/CT ^{68}Ga -PSMA positivos en pacientes con recurrencia de cáncer prostático, con niveles de APE menores a 2.5 ng/ml.

Objetivos Específicos

- I. Establecer la sensibilidad y especificidad del PET/CT ^{68}Ga -PSMA en pacientes con recurrencia de cáncer de próstata, con niveles de APE menores a 2.5 ng/ml .
- II. Establecer el impacto pronóstico de un PET/CT ^{68}Ga -PSMA positivo en pacientes con niveles menores a 2.5 ng/ml de APE
- III. Determinar los sitios mas frecuentes de recurrencia de cáncer de próstata.
- IV. Conocer el porcentaje de pacientes con PET/CT ^{68}Ga -PSMA negativo con niveles elevados de APE mayor a 2.5 ng/ml
- V. Estimar la dependencia del valor de SUVmax en el PET/CT ^{68}Ga -PSMA de estadificación como riesgo directamente proporcional de recurrencia.
- VI. Conocer la relación entre factores terapéuticos, para la correcta evaluación de un PET/CT ^{68}Ga -PSMA en pacientes con cáncer de próstata.

– *Hipótesis*

Hipótesis Alterna

El estudio PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA es positivo en pacientes con recurrencia de cáncer prostático, aún cuando los niveles de APE son menores a 2.5 ng/ml.

Hipótesis Nula

El estudio PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA es negativo en pacientes con recurrencia de cáncer de prostático con niveles de APE menores a 2.5 ng/ml.

- Variables

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Cáncer de Próstata	Neoplasia maligna en la que las células prostáticas pierden su capacidad de crecimiento, duplicación y ganan la capacidad de producir metástasis.	Presencia de células neoplásicas en una biopsia de próstata.	Dependiente	NA
Gleason	Es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer de próstata.	Calificación que se le aplica a dos zonas de la toma de muestra de la biopsia de cáncer de próstata.	Independiente	2 a 6: Cáncer con escasa agresividad, crecimiento lento y por lo tanto de mejor pronóstico. 7: Cáncer con agresividad intermedia. 8 a 10: Cáncer de alta agresividad, y peor pronóstico.
Recurrencia bioquímica	Cualquier elevación de APE >0.2 ng/ml	Un nivel de APE en suero inicial de 0.2 ng / ml o superior, con un segundo nivel de confirmación mayor que 0.2 ng / ml.	Independiente	NA
Antígeno prostático específico	Sustancia proteica sintetizada por células de la próstata.	NL: < 0.2 ng/ml Patológico: >0.2 ng/ml	Dependiente	Nanogramos/ mililitro.
PET/CT con ⁶⁸ Ga-PSMA	Tomografía por emisión de positrones realizada con la molécula específica de ⁶⁸ Ga-PSMA	Estudios con sobreexpresión de PSMA (+) o sin sobreexpresión de PSMA (-)	Independiente	Valor de SUVmax.

– *Muestreo*

No probabilístico, intencional, observacional.

– *Población*

Veintiseis pacientes entre 45 y 85 años del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico confirmado por biopsia de cáncer de próstata, a los que se les realizó estudios PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA de estadificación y seguimiento, con niveles de APE menores a 2.5 ng/ml.

– *Criterios de Inclusión*

- I. Pacientes entre 45 y 85 años
- II. Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con cáncer de próstata confirmado por biopsia.
- III. Pacientes que cuenten con estudio PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA de estadificación sin metástasis a distancia.
- IV. Pacientes que tengan seguimiento en el InCan con estudio PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA y niveles menores a 2.5 ng/ml.

– *Criterios de Exclusión*

- I. Pacientes menores a 45 años y mayores de 85 años con cáncer de próstata.
- II. Pacientes con diagnóstico histológico no confirmado.
- III. Pacientes que se tenga un estudio PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA de estadificación con el que se corrobore ausencia de metástasis a distancia.
- IV. Pacientes que ya no se encuentren en seguimiento en el InCan.
- V. Pacientes en seguimiento con APE sin estudios PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA.

– *Alcance del Estudio*

Es un estudio observacional descriptivo, transversal y correlacional.

– *Instrumento*

Sistema de expediente electrónico (PACS).

Equipo mCT Siemens que proporciona una cuantificación reproducible a la imagen molecular, con adquisición de imágenes en axial y reconstrucciones en ejes sagital y coronal.

Statistical Package for the Social Sciences/Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS).

– *Procedimiento*

- I. Se presento el protocolo de estudio a los asesores teórico y metodológico.
- II. Se presento ante el comité de investigación y el comité de ética en investigación.
- III. Se realizo el presente estudio en el área de medicina nuclear.
- IV. Se obtuvo información para base de datos aplicando criterios de inclusión y exclusión.
- V. Se evaluaron estudios PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA de seguimiento y estadificación, obteniéndose niveles de SUVmax, TLG y volumen tumoral.
- VI. El protocolo se desarrollo en un lapso de un año y medio.
- VII. Al final de este periodo los datos recabados se vaciaron en un formato para su análisis.
- VIII. AL recabar y vaciar los datos se clasifco la información en base a pacientes con y sin recurrencia, según sus niveles APE.
- IX. Se realizo análisis estadístico de los datos.

– *Consideraciones Éticas*

De acuerdo a la NOM-012-SSA3-2012, establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

- 11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación

Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

- TITULO SEGUNDO De los Aspectos Eticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I.

- ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en la siguiente categoría:

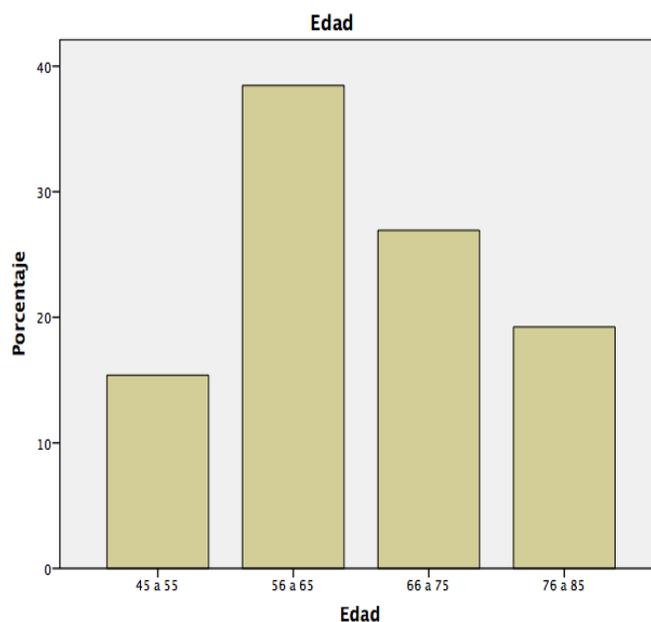
- I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes.

- ARTICULO 22: Del consentimiento informado

Resultados y Análisis de Resultados

– Características Sociodemográficas

El presente estudio incluyó a 26 pacientes con diagnóstico de Cáncer de próstata, la edad media es de 65 años con una desviación estándar de 20 años, con un mínimo de 45 años y un máximo de 85 años en seguimiento con Cáncer de Próstata y elevación de APE. **Gráfica 1**



Gráfica 1. Gráfica de barras representando la edad en años de los 26 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.

TÉCNICA DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES DE PROTOCOLO

Todos los pacientes fueron sometidos a PET/CT en un escáner mCT (Siemens) 60 min después de la inyección intravenosa de ^{68}Ga -PSMA (mediana, 131.72 MBq, rango de 130,6 a 177,6 MBq). Se obtuvo una exploración de CT (130 keV, 80 mAs) con adquisición en fase contrastada.

Las imágenes fueron reconstruidas iterativamente y se incluyen la corrección de atenuación basada en CT con el algoritmo OSEM usando 4 iteraciones con 8 subconjuntos y filtrado Gaussiano a una resolución en el plano espacial de 5 mm. Para el cálculo del valor de captación estandarizado (SUV), regiones circulares de interés se extrajeron alrededor de la zona con focalmente aumento de la captación en cortes transaxiales y automáticamente adaptado a un volumen tridimensional de interés utilizando software e.soft (Siemens) a 50% isocontorno .

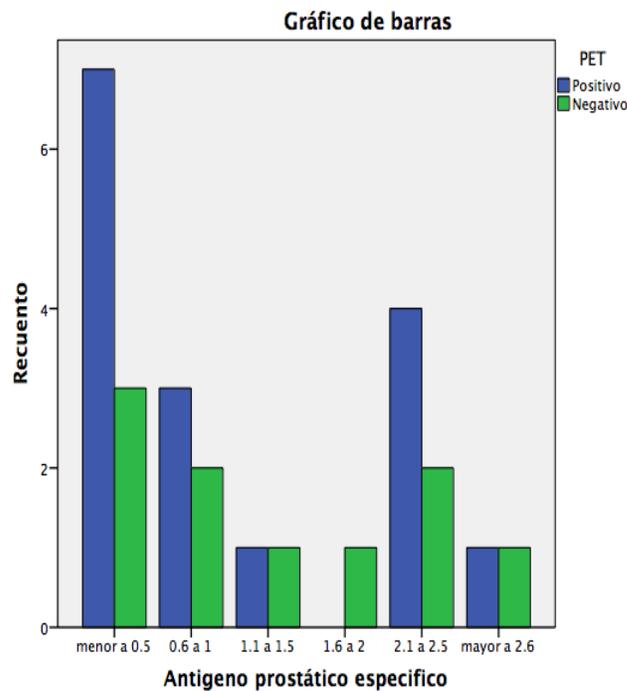
En los resultados de correlación se encontró que de una N=26 (100%), de los cuales N=16 (61.5%) se encontró con un PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA positivo y N=10 (38.5%), se clasificaron los pacientes de acuerdo a los niveles de APE encontrándose en su mayoría por debajo de 0.5 ng/ml en un 38.4%, de los pacientes con un APE menor a 0.5, N=7 (26.9%) tenían un PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA positivo y N=3 (73.1%) se encontró el PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA negativo, tal como se observa en la **Tabla 1**.

Tabla de contingencia Antígeno prostático específico * PET

Recuento		PET		Total
		Positivo	Negativo	
Antígeno prostático específico	menor a 0.5	7	3	10
	0.6 a 1	3	2	5
	1.1 a 1.5	1	1	2
	1.6 a 2	0	1	1
	2.1 a 2.5	4	2	6
	mayor a 2.6	1	1	2
Total		16	10	26

Tabla 1. Se observa la distribución de los pacientes con PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA positivo y negativo, clasificados en base a sus niveles de APE.

El grupo con menor N fue el que contaba con un APE entre los niveles de 1.6 a 2, con una N=1 (3.8%), encontrándose un 0% de pacientes con PET/CT positivo, no observándose un patrón de comportamiento, como lo señala la gráfica. **Gráfica 2**



Gráfica 2. Distribución gráfica de los pacientes con PET/CT positivo y su correlación con los niveles de APE

LA INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES DE PET / CT

Se realizó una interpretación cualitativa y cuantitativa donde se apreció la biodistribución fisiológica del ^{68}Ga -PSMA en las glándulas parótidas y submandibulares así como en pulmón, hígado, bazo, intestino y riñón se determinaron y se expresaron como el valor de captación estándar máxima (SUV_{max}) en imágenes obtenidas 1 h post-inyección.

Las imágenes fueron interpretadas por los cinco médicos de medicina nuclear con experiencia en base a la evaluación visual. Las decisiones finales se alcanzaron por consenso.

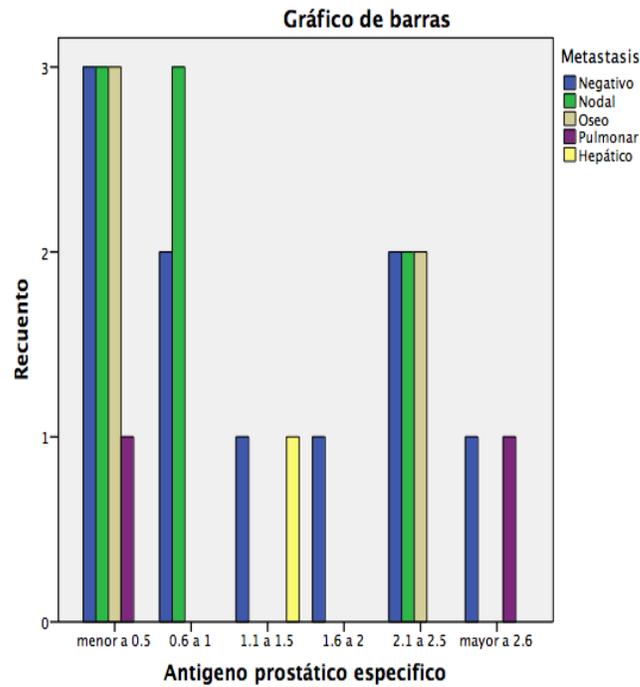
Una exploración positiva se definió como un incremento focal anormal de la actividad dentro de una lesión con un nivel de intensidad más alta que el fondo que la rodeaba siendo considerado como maligno. Cualquier actividad de los ganglios linfáticos hiliares o mediastinal mayor que la actividad mediastinal fue considerado como un anormal. Cualquier aumento focal de la actividad del trazador distante que no correspondía a una estructura fisiológica normal se considera que es una lesión metastásica.

Se realizó un análisis en cuanto a los sitios de metástasis mas frecuentes en aquellos pacientes que presentaban recurrencia. Como se puede apreciar en la **Tabla 2 y Gráfica 3.**

Tabla de contingencia Antígeno prostático específico * Metastasis

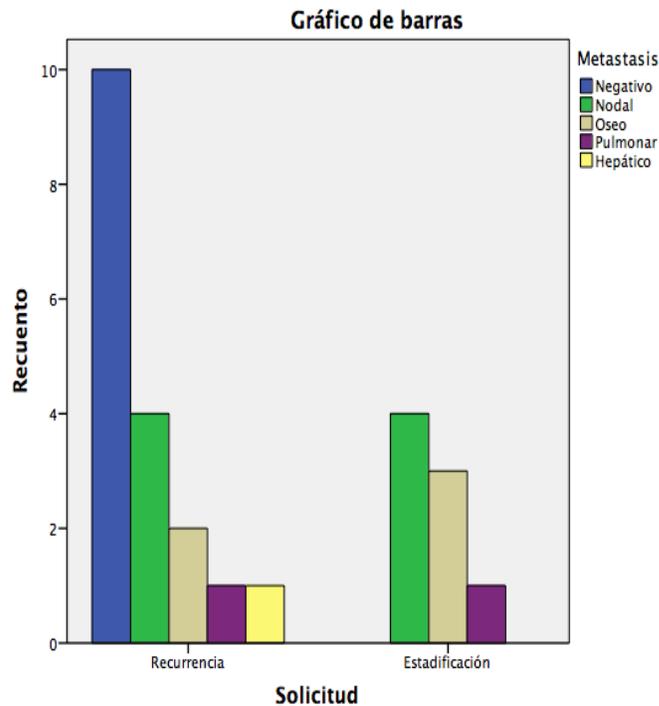
Recuento		Metastasis					Total
		Negativo	Nodal	Oseo	Pulmonar	Hepático	
Antígeno prostático específico	menor a 0.5	3	3	3	1	0	10
	0.6 a 1	2	3	0	0	0	5
	1.1 a 1.5	1	0	0	0	1	2
	1.6 a 2	1	0	0	0	0	1
	2.1 a 2.5	2	2	2	0	0	6
	mayor a 2.6	1	0	0	1	0	2
Total		10	8	5	2	1	26

Tabla 2. Se observan los diferentes sitios de metástasis de cáncer de próstata recurrente, compatible con la revisión bibliográfica, con un porcentaje mayor en la incidencia de metástasis nodales seguidas de las óseas.



Gráfica 3. Sitios de metástasis mas frecuente en correlación a los niveles de APE.

Se realizaron estudios de estadificación y recurrencia, aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad avanzada durante el primer PET/CT, fueron pacientes omitidos para el PET/CT de evaluación de recurrencia, tal y como se observa en la **Gráfica 4**.



Gráfica 4. Sitios de metástasis mas frecuente en correlación la indicación de realización del PET/CT.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La tasa de detección (número de pacientes con al menos 1 hallazgo positivo) se representó frente a la cinética de valor APE. En dos muestras se evaluarón las diferencias entre los grupos individuales (puntuación de Gleason, niveles de APE y sitios mas frecuentes de metástasis). Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 21 para Mac y el software R. distribución de frecuencias se determinó para las variables categóricas. Prueba de Chi cuadrado para las proporciones se utilizó para evaluar la significación de las tasas de respuesta según los criterios siguientes PERCIST tratamiento del cáncer dirigida. La correlación de Spearman se utilizó para evaluar las relaciones bivariadas entre SUV_{máx}, los niveles de PSA y la puntuación de Gleason.

Discusión

La recaída de PSA después de la RP es un escenario clínico común. En este contexto, el fracaso bioquímico definido por un valor de PSA confirmado de $> 0,2$ ng / ml después de RP se produce mucho antes de que la enfermedad recurrente puede ser localizado clínicamente o mediante formación de imágenes. El objetivo en estos pacientes es distinguir si recaída de la enfermedad se localiza en el lecho de próstata o si la enfermedad metastásica está presente porque esto afecta a más tratamiento. Hasta la fecha, la detección de lesiones en la recurrencia bioquímica (especialmente en los valores de PSA <1 ng / ml) de PC es un reto importante para todas las modalidades de formación de imágenes que incluyen PET con una variedad de trazadores.

En este estudio, se describe la tasa de detección de imágenes de PET / CT híbrido utilizando como ligando el ^{68}Ga -PSMA como un trazador PET en un gran número de pacientes con recurrencia bioquímica tras RP. A pesar de ser un estudio retrospectivo y observacional, el valor estadístico importante recae en una selección homogénea de los pacientes incluidos.

Nuestros resultados muestran una detección considerablemente más alta de formación de imágenes PET / CT híbrido usando el ligando ^{68}Ga -PSMA que lo reportado para otros trazadores de PET. Incluso en el 67% de los pacientes con niveles de PSA $<1,0$ ng / ml, se ha detectado el sitio potencial de recurrencia. Nuestros datos son congruentes con los datos publicados por diversos autores.

Además desde otra perspectiva, pudimos demostrar que en comparación con la imagen morfológica, la información proporcionada por ^{68}Ga -PSMA es de un 58% de los pacientes con recaída, de los cuales el 33% se detecto por CT el sitio de recurrencia, con un 25% de diferencia con el ^{68}Ga -PSMA el cual mostro lesiones adicionales que no eran detectables mediante la formación de imágenes CT, en un análisis correlacional también se observo que aquellos pacientes con un ^{68}Ga -PSMA de estadificación sin cambios morfológicos y con niveles elevados de SUVmax eran pacientes con mayor riesgo de recurrencia.

Así mismo el análisis de los estudios interpretados de ^{68}Ga -PSMA arrojó una sensibilidad y especificidad del 92% y 97% respectivamente para la detección de recurrencia, mostrando una relación directamente proporcional a los niveles APE y preservando su sensibilidad con niveles < 1 ng/ml, por otro lado llama la atención su alta especificidad y sensibilidad para la detección de recurrencia a nivel ganglionar. Aquellos pacientes con recurrencia locorregional y/o bien localizada fueron candidatos a tratamientos dirigidos con un impacto pronostico importante que se vera reflejado en la supervivencia a largo tiempo.

Dando seguimiento clínico a estos pacientes el contar ya con antecedente de recurrencia, los predispone a una segunda recurrencia y a heterogeneidad mas agresiva del CaP, es por eso que se realizo un análisis entre los estudios positivos y los sitios a los que era mas frecuente la recurrencia, encontrándose resultados completamente coincidentes con la revisión bibliográfica, con un 50% de recurrencia a nivel ganglionar, 31.2% a nivel de estructuras óseas, 12.5% en pulmón y 6.2% en hígado, estas dos ultimas asociadas a mas de un solo sitio de recurrencia. La utilidad de conocer los sitios mas frecuentes de recurrencia vuelve la búsqueda intencionada y dirigida mas efectiva.

Contrario a lo anterior, en nuestro estudio se encontró un paciente con sospecha de recurrencia con PET/CT ^{68}Ga -PSMA negativo, lo cual nos deja entre ver que aún existen limitantes, las cuales se ven modificadas por diferentes factores que pudiesen no estar contemplados en nuestro estudio, como el tipo histológico, tiempo de evolución, factores genéticos y ambientales.

Conclusión

En comparación con los informes en la literatura que indican las tasas de detección para diferentes radiofármacos oscilan entre 34% y 88% para ^{11}C -colina, 43% -79% para ^{18}F -colina, y el 59% -80% para ^{11}C -acetato, el PET/CT con ^{68}Ga -PSMA ofrece una eficacia de detección sustancialmente mayor. Como se conoce de otros trazadores de PET, la tasa de detección de ^{68}Ga -PSMA también aumenta en paralelo con el aumento de valor de APE.

Los estudios de PET/CT con ^{68}Ga -PSMA basales también muestran una utilidad sustancial en el manejo adecuado y el pronóstico del paciente, ya que existe consistente evidencia que un valor estandarizado (SUVmax) elevado en un estudio de estadificación es un factor de riesgo para la recurrencia a corto plazo.

Como un hallazgo importante, debemos reconocer la sensibilidad y especificidad que se conserva aún para los valores de APE <1 ng / ml siendo de hasta un 67%, que es sustancialmente más alta en comparación con otros trazadores de PET/CT como la colina que muestran las tasas de detección entre 19 % y 36% a niveles de APE por debajo de 1-1.5 ng / ml.

Por lo tanto, la utilidad aplicable a un PET/CT ^{68}Ga -PSMA tanto de estadificación como de seguimiento y evaluación de recurrencia, consiste en ser la mejor opción para la detección de lesiones en el grupo de pacientes en un estado temprano, permitiendo potencialmente terapias de rescate más personalizadas. La tasa de detección del 58% en los pacientes con un nivel de PSA $<0,5$ ng / ml tiene, en particular, un impacto clínico porque directrices urológicas (por ejemplo, la Asociación Europea de Urología) definir un valor de PSA de 0,5 ng / ml como el límite superior para la radioterapia de rescate.

Sin embargo, tiene que reconocer que la tasa de detección global de 89.5% implica una tasa de falsos negativos del 10.5% para ^{68}Ga -PSMA, ya sea por factores técnicos y/o propios del pacientes.

Nuestros datos muestran una mayor tasa de detección estadísticamente significativa en los pacientes con una puntuación de Gleason ≥ 8 frente ≤ 7 , que podría ser potencialmente atribuirse al hecho de que inmunohistoquímicamente la expresión de PSMA es por lo general mayor en las lesiones con una puntuación más alta Gleason que en las lesiones con un Gleason inferior. Así como una tendencia hacia una mayor tasa de detección en pacientes con la terapia antiandrógeno dentro de los 6 meses antes por el ^{68}Ga -PSMA.

Referencias Bibliográficas

1. Witkowska-Patena E, Mazurek A, Dziuk M. 68Ga-PSMA PET/CT imaging in recurrent prostate cancer: Where are we now? *Cent Eur J Urol* [Internet]. 2017;70(1):37–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461986><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5407340>
 2. Uprimny C, Kroiss AS, Fritz J, Decristoforo C, Kendler D, von Guggenberg E, et al. Early PET imaging with [68]Ga-PSMA-11 increases the detection rate of local recurrence in prostate cancer patients with biochemical recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3743-z><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589253>
 3. Fanti S, Minozzi S, Morigi JJ, Giesel F, Ceci F, Uprimny C, et al. Development of standardized image interpretation for 68Ga-PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2017; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-017-3725-1>
 4. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):34–41.
- 42 | Correlación del valor diagnóstico de pet/ct con 68Ga-PSMA en pacientes con recurrencia de cáncer prostático con valores menores a 2.5 ng/ml.

5. 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(4):637–40.
6. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. 68Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging [Internet]*. *Cancer Imaging*; 2016;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40644-016-0072-6>
7. Demirkol MO, Acar Ö, Uçar B, Ramazanoğlu SR, Sağlıcan Y, Esen T. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: Impact on clinical decision making process. *Prostate [Internet]*. 2015;75(7):748–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pros.22956>
8. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med [Internet]*. Elsevier; 2016;46(6):522–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.006>
9. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2017;11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3711-7>
10. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA

- ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;42(2):197–209.
11. Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, Beck T, Vach W, Schaal K, et al. Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand- PET/CT before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer. *Theranostics* [Internet]. 2017;7(6):1770–80. Available from: <http://www.thno.org>
 12. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [68Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(3):397–403.
 13. Therapy H, Prostate FOR. *Prostate cancer*. 2007;
 14. Yu CY, Desai B, Ji L, Groshen S, Jadvar H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature. *Am J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2014;4(6):580–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250207>
 15. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56(5):668–74. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.154153>
 16. Bouchelouche K, Choyke PL. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in prostate cancer. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2016;28(3):216–21. Available from:
- 44 | Correlación del valor diagnóstico de pet/ct con 68Ga-PSMA en pacientes con recurrencia de cáncer prostático con valores menores a 2.5 ng/ml.

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001622-201605000-00007>

17. Wibner AG, Burger IA, Sala E, Hricak H, Weber WA, Vargas HA. Molecular Imaging of Prostate Cancer. *Radiographics*. 2016;36(1):142–59.
18. Bieth M, Krönke M, Tauber R, Dahlbender M, Retz M, Nekolla SG, et al. Exploring New Multimodal Quantitative Imaging Indices for the Assessment of Osseous Tumour Burden in Prostate Cancer using ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;(1):jnumed.116.189050. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28546330><http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.189050>
19. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garboglio A, Baresic T, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: Experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(12):1387–98.
20. Zang S, Shao G, Cui C, Li T, Huang Y, Yao X, et al. Ga-PSMA-11 PET / CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients. *Oncotarget*. 2017;Advanced p(n.a.):n.a.
21. Dureja S, Thakral P, Pant V, Sen I. Rare sites of metastases in prostate cancer detected on Ga-68 PSMA PET/CT scan-a case series. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2017;32(1):13. Available from: <http://www.ijnm.in/text.asp?2017/32/1/13/198450>
22. Sachpekidis C, Eder M, Kopka K, Mier W, Hadaschik BA, Haberkorn U, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in biochemical relapse of prostate

- cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2016;43(7):1288–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3302-4>
23. Dianat O, Saedi S, Kazem M, Alam M. Antimicrobial activity of nanoparticle calcium hydroxide against enterococcus faecalis: An in vitro study. *Iran Endod J*. 2015;10(1):39–43.
24. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester H-J, et al. Initial Experience with Volumetric (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;49(0):jnumed.117.193581. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522740>
25. Ross JS, Sheehan CE, Fisher H a G, Kaufman RP, Kaur P, Gray K, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6357–62.
26. Chang SS, Reuter VE, Heston WDW, Gaudin PB. Comparison of anti-prostate-specific membrane antigen antibodies and other immunomarkers in metastatic prostate carcinoma. *Urology*. 2001;57(6):1179–83.
27. Fitzpatrick C, Lynch O, Marignol L. 68Ga-PSMA-PET/CT Has a Role in Detecting Prostate Cancer Lesions in Patients with Recurrent Disease. *Anticancer Res* [Internet]. 2017;37(6):2753–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28551611><http://ar.iiarjournals.org/c>

ontent/37/6/2753.abstract

28. Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li H, Möller P, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. Hum Pathol. 2007;38(5):696–701.

*A*nexos

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

LUGAR: MÉXICO D.F. SAN FERNANDO. TLALPAN.

FECHA: ____/____/____

POR MEDIO DE LA PRESENTE ACEPTO PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION TITULADO: **CORRELACIÓN DEL VALOR DIAGNÓSTICO DE PET/CT CON ⁶⁸GA-PSMA EN PACIENTES CON RECURRENCIA DE CÁNCER PROSTÁTICO CON VALORES MENORES A 2.5 NG/ML .**

- I. EL OBJETIVO DEL ESTUDIO ES: **EVALUAR EL PORCENTAJE DE ESTUDIOS PET/CT ⁶⁸GA-PSMA POSITIVOS EN PACIENTES CON RECURRENCIA DE CÁNCER PROSTÁTICO, CON NIVELES DE APE MENORES A 2.5 NG/ML.**

SE ME HA EXPLICADO QUE MI PARTICIPACIÓN CONSISTIRÁ EN: **RESPONDER DE FORMA LIBRE Y SIN PRESIÓN ALGUNA, UNA ESCALA CON PREGUNTAS MIXTAS** DECLARO QUE SE ME HA INFORMADO AMPLIAMENTE QUE NO SE TIENEN RIESGOS, INCONVENIENTES NI MOLESTIAS, Y SI BENEFICIOS DERIVADOS DE MI PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, SE HA COMPROMETIDO A RESPONDER CUALQUIER PREGUNTA Y ACLARAR CUALQUIER DUDA QUE LE PLANTEE ACERCA DE LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE LLEVARAN A CABO, LOS RIESGOS, BENEFICIOS O CUALQUIER OTRO ASUNTO RELACIONADO CON LA INVESTIGACIÓN.

ENTIENDO QUE CONSERVO EL DERECHO DE RETIRARME DEL ESTUDIO EN CUALQUIER MOMENTO EN QUE LO CONSIDERE CONVENIENTE.

EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, ME HA DADO SEGURIDAD DE QUE NO SE ME IDENTIFICARA EN LAS PRESENTACIONES O PUBLICACIONES QUE DERIVEN DE ESTE ESTUDIO; Y LOS DATOS RELACIONADOS CON MI PRIVACIDAD SERÁN MANEJADOS EN FORMA CONFIDENCIAL. TAMBIÉN SE HA COMPROMETIDO HA PROPORCIONARME LA INFORMACIÓN ACTUALIZADA QUE SE OBTENGA DURANTE EL ESTUDIO, AUNQUE ESTE PUDIERA CAMBIAR MI PARECER RESPECTO A MI PERMANENCIA EN EL MISMO

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

DRA. B. LUCERO ABUNDIZ LÓPEZ CP 8666624

NOMBRE, FIRMA Y CÉDULA PROFESIONAL DEL INVESTIGADOR
NUMERO TELEFÓNICO AL CUAL PUEDE COMUNICARSE EN CASO DE DUDAS O
PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL ESTUDIO: 55 1959 3147

TESTIGOS:

