



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR.

**“COMPARACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS GAMMAGRÁFICOS CON 99MTC-
HMDP VS 99MTC-PSMA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGÍA MOLECULAR

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ FUENTES

ASESORES:

DRA. LILYANA CARRIZALES MEDINA

DRA. OLIVA GRANADOS RANGEL

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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

Profesor Titular del curso de especialidad en Medicina Nuclear e Imaginología
Molecular

Dra. Oliva Granados Rangel

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

Matrícula: 99364820

ASESORA DE TESIS

Dra. Lilyana Carrizales Medina

Médico Adscrito al servicio de Medicina Nuclear

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

Matrícula: 98056452

NOMBRE DEL ALUMNO

Dr. Juan Carlos Vazquez Fuentes

Residente de Tercer Año de Medicina Nuclear

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Matrícula: 98327572

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2023-3501-0222

INDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIÓN.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	33
ANEXOS.....	38

RESUMEN

“COMPARACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS GAMMAGRÁFICOS CON 99mTc-HMDP VS 99mTc-PSMA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA”.

Material y métodos: Se realizó un estudio de prueba transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo. Las variables del estudio fueron edad, hallazgos por gammagrafía con 99mTc-HMDP (Hidroximetilendifosfonato), hallazgos por gammagrafía con 99mTc-PSMA, de los derechohabientes adscritos al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, con diagnóstico de cáncer de próstata, mayores de 18 años.

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico se realizó estadística descriptiva.

Resultados: Existió una mayor tendencia en la detección de lesiones óseas con 99mTc-PSMA y esto es debido a la mayor especificidad que ofrece este radiotrazador. En el presente estudio se observó una sensibilidad del 100%, especificidad del 37.5%, valor predictivo positivo de 86.4%, valor predictivo negativo del 13.6% y una precisión diagnóstica del 86.36% para la detección de lesiones metastásicas, estos resultados muestran superioridad al comparar con 99mTc-HMDP al discriminar metástasis esqueléticas entre el diagnóstico diferencial de enfermedad osteodegenerativa.

Conclusión: El radiotrazador 99mTc-PSMA para la detección de lesiones óseas, demostró tener una sensibilidad del 100%, especificidad del 37.5%, valor predictivo positivo de 86.4% y valor predictivo negativo del 13.8%.

Palabras clave: 99mTc-PSMA, metástasis, radiotrazador, lesiones óseas, diagnóstico.

ABSTRACT

“COMPARISON BETWEEN SCINTIGRAPHIC FINDINGS WITH 99mTc-HMDP VS 99mTc-PSMA IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER”.

Material and methods: A cross-sectional, retrospective, observational and descriptive test study was carried out. The study variables were age, scintigraphic findings with 99mTc-HMDP (Hydroxymethylenediphosphonate), scintigraphic findings with 99mTc-PSMA, of the beneficiaries assigned to the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", with a diagnosis of prostate cancer, over 18 years. Digital media such as Excel and SPSS were used as tools.

Statistical analysis: For the statistical analysis, descriptive statistics were performed.

Results: There was a greater tendency in the detection of bone lesions with 99mTc-PSMA and this is due to the greater specificity offered by this radiotracer. In the present study, a sensitivity of 100%, specificity of 37.5%, positive predictive value of 86.4%, negative predictive value of 13.6% and a diagnostic accuracy of 86.36% for the detection of metastatic lesions were observed. These results show superiority when comparing with 99mTc-HMDP when discriminating skeletal metastases between the differential diagnosis of osteodegenerative disease.

Conclusion: The 99mTc-PSMA radiotracer for the detection of bone lesions demonstrated a sensitivity of 100%, specificity of 37.5%, positive predictive value of 86.4%, and negative predictive value of 13.6%.

Keywords: 99mTc-PSMA, metastasis, radiotracer, bone lesions, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CAP) es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial; ocupando la quinta causa principal de muerte por cáncer en los hombres (1). Con una incidencia estimada de 1.111.700 casos por año (2).

Las pautas actuales para el diagnóstico del cáncer de próstata son la prueba del nivel de antígeno prostático específico (APE) en sangre y la biopsia sectorial en hombres que presentan un nivel elevado de APE en suero (3).

Las metástasis y la recurrencia son las principales causas de mortalidad en pacientes con CAP. La detección temprana y precisa de lesiones metastásicas o recurrentes es de gran valor en la estadificación, el manejo del tratamiento y el pronóstico en estos pacientes. (1)

La prostatectomía radical y la radioterapia son actualmente los pilares del tratamiento curativo del cáncer de próstata, a pesar de los aumentos en los enfoques alternativos, incluida la vigilancia activa en casos seleccionados. Desafortunadamente, la recurrencia del cáncer de próstata después del tratamiento con intención curativa no es rara, afecta al 30% -50% de los pacientes en los primeros 10 años después de la terapia inicial. Aumento del nivel sérico del antígeno prostático específico (APE) es el primer hito de la recurrencia del cáncer de próstata y ocurre antes de la recurrencia clínica (detectable por imagen) por meses o años debido a la mayor precisión de este biomarcador de laboratorio. (4)

Aproximadamente el 50% de estos tumores pueden metastatizar en el hueso. El hueso es el tercer sitio más común para la enfermedad metastásica (después del pulmón y el hígado) y se encuentra con mayor frecuencia en pacientes adultos (40 años). (5)

Los cánceres primarios pueden propagarse a casi todos los tejidos del cuerpo, pero ciertos cánceres como los de mama, próstata, pulmón, tiroides y riñón tienen más probabilidades de diseminarse a los huesos. Según la Sociedad Estadounidense del Cáncer, más del 67% de los cánceres de seno y próstata y

aproximadamente el 33% de los cánceres de pulmón, tiroides y riñones que se propagan a otras partes del cuerpo se extienden a los huesos. Más específicamente, en el examen post mortem, la incidencia informada de metástasis óseas fue del 73% para el cáncer de mama, el 68% para el cáncer de próstata, el 42% para la tiroides, el 35% para los riñones, el 36% para los pulmones y el 5% para el tracto gastrointestinal. (5)

Los sitios comunes para metástasis óseas incluyen la columna vertebral (generalmente puede provocar fracturas por compresión vertebral) pelvis (cadera), hueso superior de la pierna (fémur), hueso superior del brazo (húmero), costillas y cráneo. (5)

El síntoma más común de afectación ósea es el dolor. Otros síntomas varían, dependiendo de la ubicación y el tamaño del cáncer. La cirugía es a menudo el tratamiento principal para el cáncer de hueso. Otros tratamientos pueden incluir amputación, quimioterapia y radioterapia (5). Se ha calculado que hasta 3/4 partes de los pacientes que fallecen por cáncer presentan metástasis óseas en el momento de su muerte (6), es por tanto la importancia de su detección temprana.

Las metástasis óseas se desarrollan a partir de émbolos de células malignas que, procedentes del tumor primario y favorecidas por el crecimiento y la necrosis tumoral, acceden a través de los vasos linfáticos y sanguíneos al tejido óseo. Otras vías menos frecuentes son la extensión directa desde el tumor primario o desde una localización secundaria. El número de émbolos tumorales en circulación se correlaciona con el tiempo de evolución y el tamaño del tumor original, aunque no es pronóstico de una incidencia segura de metástasis a distancia. Debido a peculiaridades en su anatomía vascular y hemodinámica, las células tumorales en circulación son filtradas principalmente por tres órganos: el pulmón, el hígado y la médula ósea. (6)

Por otra parte, factores quimiotácticos segregados por el propio tejido huésped, favorecen una apetencia selectiva de las células tumorales por determinados órganos. Esto explica el que algunos tumores como el carcinoma de

próstata o mama tengan una especial atracción por el tejido óseo. Este conjunto de factores anatómicos y bioquímicos proporciona un microambiente adecuado para la colonización y desarrollo de las células tumorales. (6)

Una vez en el hueso, su destrucción se produce por un doble mecanismo: el crecimiento del tumor y la activación de los osteoclastos. Las células tumorales aportan poco de forma directa en la reabsorción ósea, sin embargo, producen factores que estimulan el reclutamiento y la activación de los osteoclastos. Algunos de los factores involucrados en la reabsorción ósea mediada por los tumores son: interleucinas 1 y 6, colágeno tipo I, TGF- β (Factor de crecimiento transformador - β), TNF- α (Factor de necrosis tumoral- α) y osteocalcina. (6)

Las metástasis se han caracterizado como osteolíticas u osteoblásticas. Esta clasificación en realidad representa dos extremos de un continuo en el que ocurre la desregulación del proceso normal de remodelación ósea. Los pacientes pueden tener metástasis osteolíticas y osteoblásticas o lesiones mixtas que contienen ambos elementos. (7)

Las neoplasias osteolíticas están relacionadas con la activación de factores osteoclastogénicos por las células tumorales en el microambiente óseo, péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrp), Factor de crecimiento transformador- β (TGF- β), interleucina 6, interleucina 18, interleucina 11 y Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) entre otros. Mientras que las metástasis osteoblásticas son el resultado de la activación de factores que estimulan la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos y en consecuencia la formación ósea incontrolada por las células metastásicas. (8)

El escáner óseo de medicina nuclear es una herramienta versátil debido a su alta sensibilidad para tumores, infecciones y traumatismos, así como su capacidad para obtener imágenes del esqueleto completo a un costo razonable. (9)

La gammagrafía ósea se usa comúnmente como una prueba de detección de metástasis óseas sospechosas debido a su alta sensibilidad, disponibilidad, bajo

costo y la capacidad de escanear todo el esqueleto. Los datos históricos y la experiencia clínica han establecido la gammagrafía ósea como el estándar de oro en la búsqueda de la enfermedad metastásica esquelética y, de la misma manera, se han establecido muchas indicaciones para los trastornos esqueléticos benignos. Durante muchos años, los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc , particularmente el difosfonato de metileno (MDP), han sido los radiofármacos más utilizados. (10)

Los bisfosfonatos (también conocidos como difosfonatos) son compuestos que son estructuralmente similares al pirofosfato inorgánico (PPi). PPi es compuesto de dos grupos fosfato unidos por enlaces fosfoanhídricos (una estructura Pi-O-Pi). En contraste, los bisfosfonatos son caracterizado por dos enlaces carbono-fosfato (Pi-C-Pi), una estructura lo que los hace extremadamente resistentes a la hidrólisis por fosfatasas o en condiciones ácidas.

El pirofosfato y los bisfosfonatos se unen ávidamente a los cristales de hidroxiapatita, una característica que concentra selectivamente estos compuestos en sitios de remodelación ósea activa. MDP ganó popularidad debido a un aclaramiento de sangre más rápido y una mayor afinidad esquelética. Estas propiedades también condujeron a la promoción del uso de HEDP y más tarde de difosfonato de hidroximetileno (HMDP). La absorción ósea es máxima a las 2 horas, momento en el cual una proporción significativa de radiofármacos no unidos habrá sido excretada por los riñones. (11)

El ^{99m}Tc cumple muchos de los criterios de un radionucleido ideal y se usa en más del 80% de los procedimientos de imágenes nucleares en los Estados Unidos. No tiene emisión de partículas, una vida media de 6 horas y un fotón predominante (98%) de 140 keV con solo una pequeña cantidad (10%) de conversión interna. (12)

El radionúclido ^{99}Mo tiene una vida media de 66 h y se desintegra por emisión β ; El 87% de su desintegración va en última instancia al estado metaestable ^{99m}Tc y el 13% restante al estado fundamental ^{99}Tc . Tiene transiciones de fotones de 740 y 780 keV. El radionúclido ^{99m}Tc tiene una vida media de 6 horas se

desintegra a ^{99}Tc por transición isomérica de 140 keV. Aproximadamente el 10% de estas transiciones se realizan mediante conversión interna. El estado fundamental ^{99}Tc tiene una vida media de 2.1×10^5 años y decae a ^{99}Ru estable por emisión β .

Debido a que las vidas medias de ^{99}Mo y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ difieren en un factor de aproximadamente 11, estos dos radionucleidos se prestan a la construcción de un generador útil. (13)

Varios estudios han encontrado que el antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), una metalopeptidasa, se sobreexpresa en las superficies de las células PCa2, lo que lo convierte en un objeto de investigación valioso en el campo de la imagen molecular y la terapia diana para PCa3. (14)

El gen que codifica el PSMA consta de 19 exones que abarcan aproximadamente 60 kilobases (kb) de ADN genómico. (15) La secuencia codificante del gen PSMA tiene una longitud de 2,65 kb y codifica una glicoproteína transmembrana tipo II de 750 aminoácidos con un peso molecular de 100 a 120 kilo Dalton (kDa) (16, 17).

El PSMA se compone de tres dominios estructurales: un dominio intracelular o N-terminal de 19 aminoácidos, un dominio transmembrana de 24 aminoácidos y un dominio extracelular de 707 aminoácidos. El gen del PSMA se ha clonado y secuenciado por completo y se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 11, probablemente en 11p11-p12. (15) También se sugiere que existe un gen homólogo, pero no idéntico, al PSMA en el brazo largo del cromosoma 11, es decir, 11q14. (15,18) La función de PSMA no está clara. La mayoría de las proteínas transmembrana de tipo II son proteínas de transporte o receptores o proteasas asociados a la membrana. (18)

Además, la alta expresión de PSMA en los tejidos prostáticos puede implicar que tiene una importante función fisiológica. El PSMA puede estar relacionado con la escisión de la neuropeptidasa N-acetilaspartil glutamato (NAAG) para producir N-

acetilaspártato y glutamato. Una actividad enzimática adicional del PSMA también es una carboxipeptidasa que escinde los residuos de gamma-glutamil del folato. (15)

El ARNm de PSMA está regulado a la baja por andrógenos como la 5-dihidrotestosterona y está regulado al alza por factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor de crecimiento transformante-alfa y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Este comportamiento es consistente con la expresión elevada observada de PSMA, ya sea en pacientes después de la terapia de privación de andrógenos o con tumores refractarios a hormonas. (19,20)

Los niveles elevados de PSMA en tumores agresivos pueden implicar un papel en la transformación o invasividad de las células epiteliales prostáticas. (21,22)

El PSMA proporciona un objetivo molecular atractivo tanto para el diagnóstico como para la terapia del cáncer de próstata porque se sobreexpresa en casi todas las células PCa. El uso de radioligandos dirigidos a PSMA para obtener imágenes del cáncer de próstata ha atraído mucha atención y es muy prometedor para mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata (23).

La evaluación del antígeno prostático específico (PSA) es el método de diagnóstico más utilizado en la Pca.

El antígeno de membrana específico de la próstata es una glucoproteína transmembrana, de 750 aminoácidos, tipo II, que se sobreexpresa significativamente en la PCa en comparación con otros tejidos que expresan PSMA, como el riñón, el intestino proximal y las glándulas salivales. La expresión de PSMA se incrementa aún más en carcinomas pobremente diferenciados, metastásicos y refractarios a las hormonas, así como en metástasis de ganglios linfáticos. (24)

Los inhibidores de PSMA radiomarcados también pueden ser útiles en la obtención de imágenes de carcinoma de células renales, cáncer de mama

metastásico, osteosarcoma, glioma y cáncer de tiroides diferenciado debido a la expresión de PSMA en tumores asociados a neovasculatura (25).

De manera importante, se observó expresión de PSMA en la neovasculatura tumoral de algunos tumores sólidos, incluidos cáncer de colon, gástrico, de mama y renal. Desde este punto de vista, puede ser un objetivo útil para desarrollar radioligandos específicos de PSMA para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento de estos tumores (26).

Los ligandos de PSMA se someten a la internalización celular por parte del PSMA a través de fosas recubiertas de clatrina y la posterior endocitosis, lo que aumenta la retención de radiometales conjugados en la célula con la mejora posterior de la eficacia terapéutica y de imagen. Esta última característica convierte al PSMA en un objetivo adecuado para la obtención de imágenes nucleares de alto contraste que con normalidad se elimina rápidamente del torrente sanguíneo y tiene una actividad de fondo baja (27).

Hay dos tipos de radioligandos dirigidos contra PSMA: anticuerpos monoclonales específicos e inhibidores de PSMA de molécula pequeña.

Se introdujeron anticuerpos monoclonales de PSMA para dominios tanto intracelulares como extracelulares de PSMA; sin embargo, se encontró que el aclaramiento sanguíneo lento y la acumulación inespecífica eran algunas limitaciones para el uso clínico de los mismos (28).

Se han desarrollado inhibidores moleculares pequeños de PSMA basados en actividades enzimáticas distintivas de PSMA. Las principales actividades enzimáticas del PSMA son la folato hidrolasa y el metabolismo del neurotransmisor cerebral N-acetil aspartil glutamato (NAAG), que se denomina NAALADasa (29).

En ambos casos, el papel enzimático es liberar el residuo terminal de glutamato de las moléculas de sustrato. El sustrato, NAAG, se une al PSMA en la porción extracelular de la enzima, se denomina de unión de NAAG y contiene dos cationes de zinc que participan en la unión de NAAG. Este bolsillo también es el

sitio de unión de los inhibidores de PSMA (30). Los inhibidores de PSMA se dividen en tres familias: a base de fósforo, a base de tiol y a base de urea (31). Según la estructura química de NAAG, se investigan diferentes inhibidores basados en glutamato, urea y glutamato para atacar el cáncer de próstata que expresa PSMA (32).

Los ligandos dirigidos a PSMA desarrollados son principalmente moléculas pequeñas basadas en el farmacóforo Glu-urea-Lys que se une al sitio activo de la enzima PSMA y actúa como su inhibidor. Para facilitar el marcaje con ^{99m}Tc , este motivo de unión se ha conjugado con quelantes como mercaptoacetil triserina (MAS3), (33,34) imidazoles sustituidos con ácido carboxílico (35,36) y ácido hidrazinonicotínico (HYNIC) (37) para preparar radiotrazadores ^{99m}Tc -PSMA-I&S, ^{99m}Tc -MIP-1404 y ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA, respectivamente. Se informaron estudios preliminares de imágenes de pacientes para estos radiotrazadores que utilizan núcleos de ^{99m}Tc -HYNIC, $(^{99m}\text{TcO})^{3+}$ y $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$. (36,38,39)

La investigación actual sobre los inhibidores de PSMA de molécula pequeña se centra principalmente en estos agentes de ingeniería farmacéutica.

En los últimos años, se han desarrollado varios inhibidores de PSMA marcados con ^{99m}Tc utilizando el quelante HYNIC como el quelante más conveniente y comúnmente utilizado en los radiofármacos de ^{99m}Tc . Xiaoping Xu et al. (2017) sintetizó ^{99m}Tc -HYNIC-ALUG, un nuevo inhibidor de PSMA marcado con ^{99m}Tc a través del intercambio de EDDA/coligando de tricina. ^{99m}Tc -HYNIC-ALUG mostró una alta estabilidad en el suero y demostró una alta afinidad específica por el PSMA en el ensayo celular. El trazador mostró captación evidente dependiente de PSMA en xenoinjertos de LNCaP. (40).

En otro estudio, Ferro-Flores et al. investigó la capacidad de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Lys(Nal)-Urea-Glu (^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA) obtenido de formulaciones de kits liofilizados para el direccionamiento in vitro e in vivo de células de cáncer de próstata que sobreexpresan PSMA. El kit liofilizado se marcó con ^{99m}Tc de alta pureza radioquímica útil para traducción clínica (41).

Los resultados de los estudios preclínicos animaron a estimar la biocinética y dosimetría de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA en ocho personas sanas e investigar su eficacia como trazador SPECT en ocho pacientes con CaP (42). Todos los pacientes mostraron una alta relación tumor-fondo para ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA a las 3 h (promedio 8,99} 3,27 a las 3 h), que es moderadamente más alta que la observada para ^{99m}Tc -MIP (rango 3,8 – 6,2) (43).

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la sensibilidad y especificidad al detectar las lesiones óseas con ^{99m}Tc -PSMA en comparación con el estudio de referencia ^{99m}Tc -HMDP (Hidroximetilendifosfonato) en pacientes con Ca de Prostata.

Objetivos Especificos

- Analizar las lesiones detectadas gammagráficamente con ^{99m}Tc HMDP.
- Examinar las lesiones detectadas con ^{99m}Tc PSMA.
- Comparar el número y localización de lesiones detectadas por cada radiofármaco.
- Determinar qué radiofármaco es mejor para la detección de lesiones metastásicas en cáncer de próstata.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal, observacional, analítico y retrospectivo.

POBLACIÓN: La presente investigación se realizó en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS, región norte, con expedientes de pacientes referidos al servicio para realización de gammagrafía con ^{99m}Tc -HMDP y ^{99m}Tc -PSMA con diagnóstico de envió de Cáncer de próstata.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. De los pacientes que acudieron al servicio de Medicina Nuclear para la realización de la gammagrafía ósea, se seleccionaron los que tengan diagnóstico de cáncer de próstata y un expediente clínico completo.
2. Se recaudo en una hoja de datos los resultados del expediente sobre la gammagrafía ósea con método de whole-body scan 2-5 horas después de la administración de los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc , en una gammacámara Siemens de dos cabezales, con colimadores de hoyos paralelos, baja energía y alta resolución, con una matriz de 1024×256 .
3. También se registraron la gammagrafía del 3er día, por la eliminación de ^{99m}Tc -HMDP, con método de whole-body scan 2-5 horas después de la administración de PSMA marcado con ^{99m}Tc , en una gammacámara Siemens de dos cabezales, con colimadores de hoyos paralelos, baja energía y alta resolución, con una matriz de 1024×256 .
4. Con los datos obtenidos se recopilaron en una base de datos en Excel para su posterior análisis en el programa SPSS.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: la información recolectada se ordenó por medio de gráficas y tablas, extrayendo las características más representativas de datos, este análisis permitió obtener estadísticos de tendencia central (media, mediana y moda), de dispersión (varianza, desviación típica, rango), de forma (asimetría), se representó

la media aritmética, la mediana, el intervalo de confianza, la varianza, la desviación típica, el valor mínimo, el valor máximo obtenidos mediante diagramas de caja, histogramas y tablas de distribución de frecuencia.

Análisis univariado: de acuerdo con el tamaño de la muestra se realizó el análisis de cada una de las variables estudiadas con tablas univariadas, aplicando para la variable cuantitativa una distribución como la T de student o para una distribución no normal la prueba U de mann Whitney y para variables cualitativas Chi-cuadrado (X^2), con sus distribuciones de frecuencias y el análisis de las medidas de tendencia central.

Se realizó la evaluación con tablas de contingencia para comparar los datos de sensibilidad, especificidad valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los dos métodos de imágenes planares con diferente radiotrazador.

RESULTADOS

En el presente trabajo se revisaron un total de 22 expedientes de pacientes censados del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS, región norte, referidos al servicio para realización de gammagrafía con ^{99m}Tc -HMDP y ^{99m}Tc -PSMA con diagnóstico de envió de Cáncer de próstata.

Tras la exploración de la normalidad de las variables, se realizó la descripción de las características clínicas y demográficas. (Ver tabla 1) Respecto a las características demográficas, la edad promedio fue de 73.59 años, con desviación estándar 4.59 años.

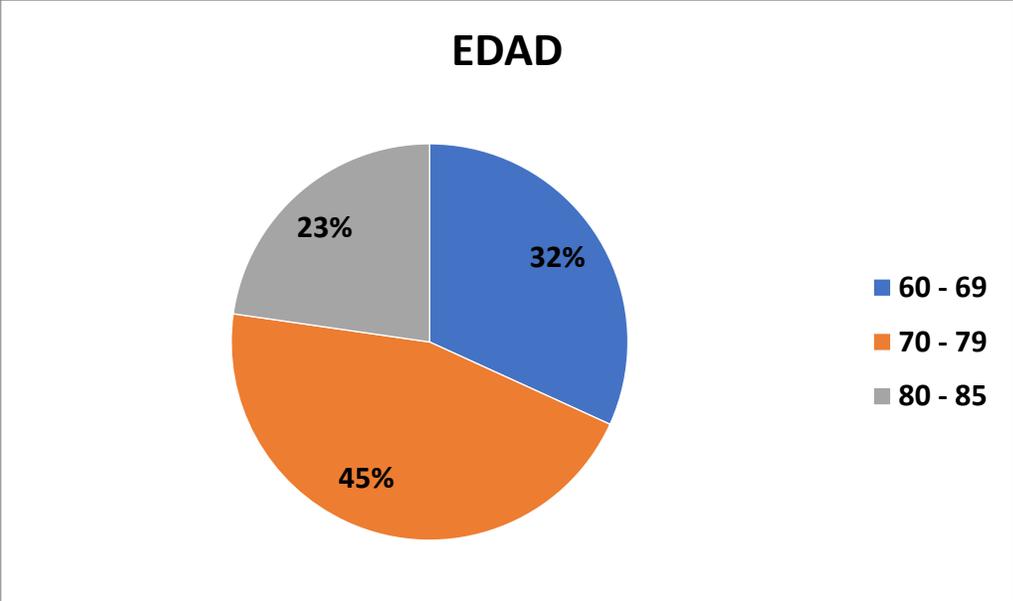
Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Edad	73.59 ± 4.59
Peso	75 (69.75-78.25)
Talla	1.65 (1.61-1.70)
IMC	28.11 ± 4.59
Número de lesiones con ^{99m}Tc HMDP	5.5 (0-16.5)
Número de lesiones ^{99m}Tc PSMA	6.5 (1-18.5)
APE	20.74 (5.96-105)

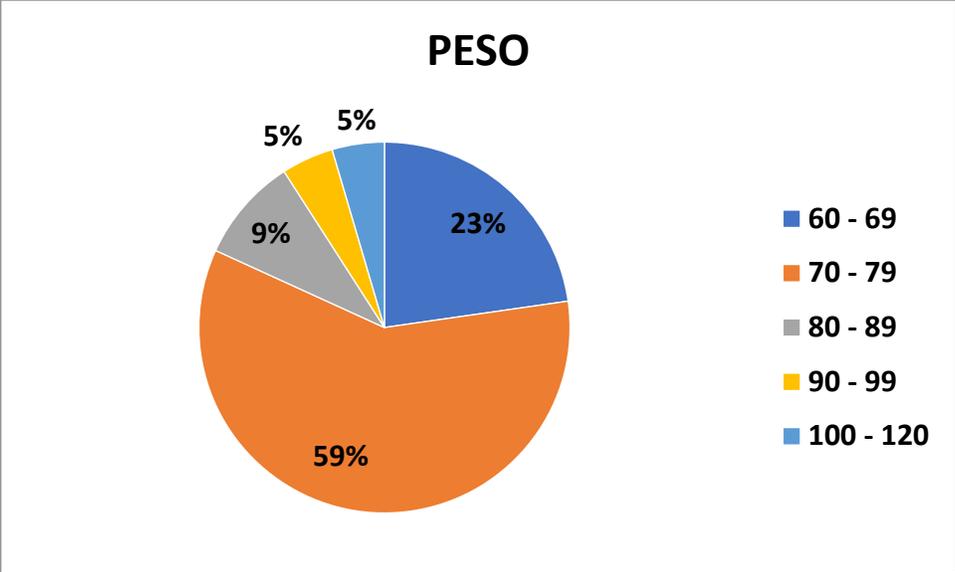
Todos los datos son presentados como media ± desviación estándar o mediana (RIC) IMC: Índice de masa corporal; APE: Antígeno prostático específico; RIC: Rango intercuartílico

Como bien sabemos el cáncer de próstata es más propenso a desarrollarse en hombres de edad avanzada. Si bien alrededor de 6 de 10 casos se diagnostican en hombres de 65 años o más, y en pocas ocasiones se presenta en hombres menores de 40 años, según los estudios realizados por diversas instituciones y dejando una edad media en el momento del diagnóstico de aproximadamente 66 años, podemos observar que para este grupo de selección, la media se encuentra dentro del grupo con un porcentaje del 45% dentro del rango de 70 – 79 años, (ver grafica 1).

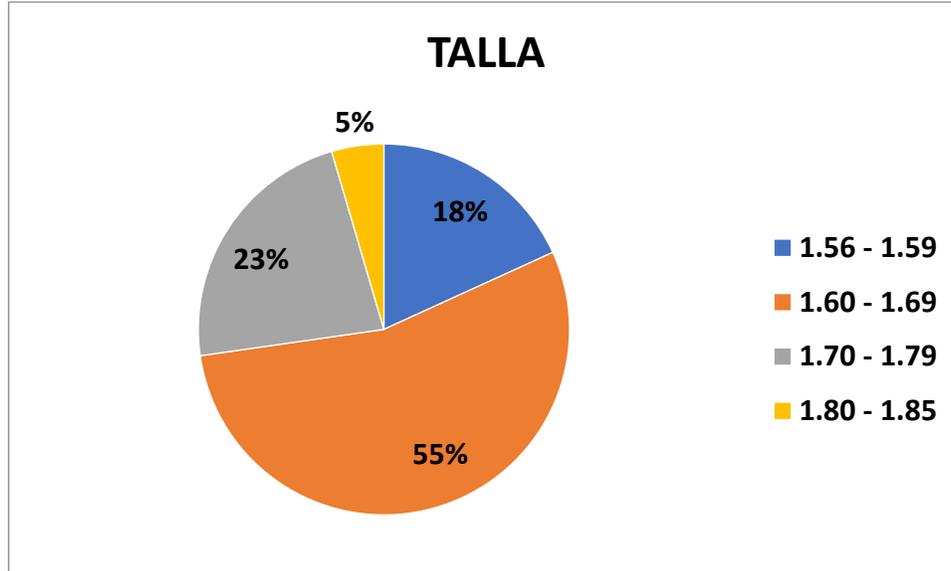
Grafica 1. Rango de edades.



Grafica 2. Rango de peso.



Grafica 3. Rango de talla.



Sensibilidad y especificidad

La gammagrafía ósea se usa comúnmente como una prueba de detección de metástasis óseas sospechosas debido a su alta sensibilidad, disponibilidad, bajo costo y la capacidad de escanear todo el esqueleto. Los datos históricos y la experiencia clínica han establecido la gammagrafía ósea como el estándar de oro en la búsqueda de la enfermedad metastásica esquelética y, de la misma manera, se han establecido muchas indicaciones para los trastornos esqueléticos benignos. Durante muchos años, los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc , particularmente el difosfonato de metileno (MDP), han sido los radiofármacos más utilizados.

El pirofosfato y los bisfosfonatos se unen ávidamente a los cristales de hidroxiapatita, una característica que concentra selectivamente estos compuestos en sitios de remodelación ósea activa. MDP ganó popularidad debido a un aclaramiento de sangre más rápido y una mayor afinidad esquelética. Estas propiedades también condujeron a la promoción del uso de HEDP y más tarde de difosfonato de hidroximetileno (HMDP). La absorción ósea es máxima a las 2 horas, momento en el cual una proporción significativa de radiofármacos no unidos habrá sido excretada por los riñones.

La interpretación del estudio planar en el reporte de medicina nuclear tras el rastreo corporal con 99m TC HMDP, se encontró un 63.6% (n=14) de resultados positivos y un 36.4% (n=8) de negativos. Mientras que tras el rastreo corporal con 99m TC PSMA, los resultados positivos se encontraron en un 86.4% (n=19) y un 13.6% (n=3) de negativos.

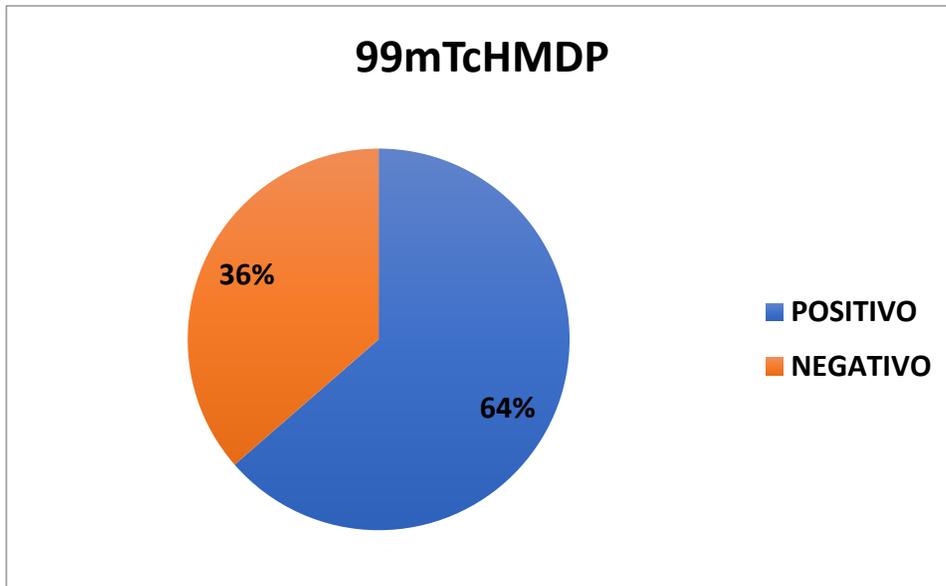
Tomando como estándar de referencia el rastreo con 99m TC HMDP se evaluó la sensibilidad y especificidad creando una tabla de contingencia.

El PSMA se compone de tres dominios estructurales: un dominio intracelular o N-terminal de 19 aminoácidos, un dominio transmembrana de 24 aminoácidos y un dominio extracelular de 707 aminoácidos. El gen del PSMA se ha clonado y secuenciado por completo y se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 11, probablemente en 11p11-p12. También se sugiere que existe un gen homólogo, pero no idéntico, al PSMA en el brazo largo del cromosoma 11, es decir, 11q14. La función de PSMA no está clara. La mayoría de las proteínas transmembrana de tipo II son proteínas de transporte o receptores o proteasas asociados a la membrana.

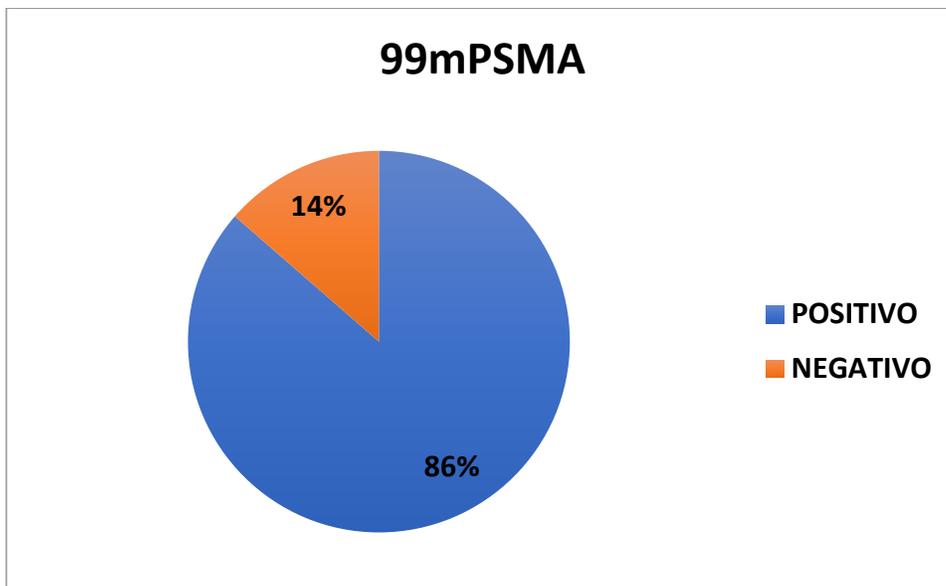
El ARNm de PSMA está regulado a la baja por andrógenos como la 5-dihidrotestosterona y está regulado al alza por factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor de crecimiento transformante-alfa y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Este comportamiento es consistente con la expresión elevada observada de PSMA, ya sea en pacientes después de la terapia de privación de andrógenos o con tumores refractarios a hormonas.

De los 19 pacientes que por rastreo corporal con 99m TC PSMA fueron identificados como positivo, únicamente 14 de ellos estaban realmente positivos con el estándar de oro, es decir, el 100% se identificó correctamente como positivo, pero 5 de ellos identificados como positivos, realmente no se encontraron positivos con el estándar de referencia, los cuales son identificados como falsos positivos.

Grafica 4. Rastreo corporal total con 99mTcHMDP.



Grafica 5. Rastreo corporal total con 99mPSMA.



En tanto que 3 pacientes se identificaron como negativos con el rastreo corporal con 99m TC PSMA, de un total de 8 pacientes identificados como negativos con 99m TC HMDP. Ver tabla 2.

Tabla 2.

	Enfermo	No enfermo	Totales
Prueba positiva	14	5	19
Prueba negativa	0	3	3
Total	14	8	22

Por lo que, según la definición, la sensibilidad de la prueba con 99m TC PSMA, la proporción de individuos enfermos que fueron identificados correctamente por la prueba como positivos fue del 100%. Mientras que la especificidad, siendo definida como la proporción de las personas que no están enfermas y se identifican correctamente como negativas en la prueba, fue de 37.5%. Esto se realizó con las fórmulas descritas en tabla 3 y 4.

Tabla 3.

	Enfermo	No enfermo
Prueba +	Verdadero positivo (VP). Tienen la enfermedad y la prueba es positiva	Falso positivo (FP): No tiene la enfermedad, pero la prueba es positiva
Prueba -	Falso negativo (FN): Tiene la enfermedad, pero la prueba es negativa	Verdadero negativo (VN): No tiene la enfermedad y la prueba es negativa
	Sensibilidad: VP/VP+FN	Especificidad: VN/VN+FP

Tabla 4.

	Enfermo	No enfermo
Prueba +	14	5
Prueba -	0	3
	Sensibilidad (%): 14/(14+0)	Especificidad (%): 3/(3+5)
	1	0.375
	100%	37.5%

Ahora bien, al calcular el valor predictivo positivo (VPP), definida como la probabilidad de que un individuo con prueba positiva tenga la enfermedad, calculada por la división de $VP/(VP+FP)$, resultó en un 73% para el rastreo corporal con 99m TC-HMDP; mientras que el valor predictivo negativo (VPN), la probabilidad de no padecer la enfermedad, dado que la prueba es negativa, dio como resultado 0%, calculado con la división de $FN/(FN+VN)$.

Además para evaluar la asociación de ambas pruebas, se realizó una prueba de Chi², obteniendo una asociación no significativa con un valor de 1.38 y p de .30, (ver tabla 5).

Tabla 5. Pruebas de chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1.378 ^a	1	.240		
Corrección de continuidad ^b	.279	1	.597		
Razón de verosimilitud	1.323	1	.250		
Prueba exacta de Fisher				.527	.291
Asociación lineal por lineal	1.316	1	.251		
N de casos válidos	22				

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.09.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2.

Número de lesiones

Con el rastreo corporal con 99m TC-HMDP se encontraron 5.5 (0-16.5) lesiones, a diferencia del rastreo corporal con 99m TC-PSMA, en el que fue de 6.5 (1-18.5), encontrándose una diferencia significativa ($p= .025$), (ver tabla 6).

Existe una mayor tendencia a la detección de lesiones óseas con 99mTc-iPSMA y esto es debido a la mayor especificidad que ofrece este radiotrazador. En el presente estudio se observó una sensibilidad del 100%, especificidad del 37.5%, valor predictivo positivo de 86.4% y valor predictivo negativo del 13.8%, estos resultados mostraron superioridad al comparar con 99mTc-HMDP al discriminar metástasis esqueléticas entre el diagnóstico diferencial de enfermedad osteodegenerativa.

Una ventaja destacada de los inhibidores de PSMA marcados con Tc-99m es la posibilidad de adquirir imágenes 3-4 horas después de su inyección, lo que permitió un mayor aclaramiento urinario por radiotrazador en la vejiga y una mejor relación tumor-fondo al mejorar la internalización de la radiotrazador, que mejoró la tasa primaria de detección de carcinoma de próstata sin la necesidad de una intervención farmacológica con diuréticos de asa, que se utilizan con frecuencia en los protocolos de PET / TC.

Tabla 6. Correlación de estadísticos con APE y número de lesiones.

		PESO	TALLA	NUMERO DE LESIONES HMDP	NUMERO DE LESIONES PSMA	APE
N	Válido	22	22	22	22	21
	Perdidos	0	0	0	0	1
Mediana		75.000	1.6450	5.50	6.50	20.74
Percentiles	25	69.750	1.6075	0.00	1.00	5.96
	50	75.000	1.6450	5.50	6.50	20.74
	75	78.250	1.7000	16.50	18.50	105.00

Como sabemos el examen del APE ha revolucionado la detección de cáncer de prostata en varones. Actualmente entre un 25-30% de los casos de cáncer prostático son detectados con un valor sérico del APE entre 2,5 y 4,0 ng/mL, considerado como normal, y la mayoría son clínicamente significativos. Por lo que utilizando el APE sérico como marcador puede ser de baja sensibilidad y/o

especificidad y no demuestra una verdadera relación entre la obesidad y cáncer prostático. El uso de la inmunocitoquímica podrá evitar la variación en APE sensibilidad en hombres obesos (ver tabla 6).

Los hombres de 25 a 35 años que padecen de obesidad mórbida, sufren una mortalidad de 12 veces mayor que sus semejantes. La obesidad es un problema común en el adulto joven; 50% de los varones mayores de 50 años tienen sobrepeso y su IMC se incrementa con su edad. En los niños y adolescentes, 17% tienen sobrepeso. La obesidad juega un papel importante en enfermedades como la diabetes, la hipertensión y enfermedades cardíacas, así como un rol importante en el cáncer de próstata.

El crecimiento de la glándula prostática es un problema común en los adultos mayores de nuestro país y la obesidad se ha incrementado en forma importante debido a los cambios de los hábitos higiénico-dietéticos y la creciente urbanización, se han establecido por estudios internacionales la relación entre el crecimiento prostático y obesidad; hasta el momento no existe uniformidad en los criterios que establezcan una relación directa o inversamente proporcional entre el IMC y la circunferencia abdominal con el volumen prostático. Por lo que se estableció: a) Determinar la relación del índice de masa corporal (IMC) con el volumen de la glándula prostática por ultrasonido transrectal; b) Determinar la relación de la circunferencia abdominal con el volumen de la glándula prostática por ultrasonido transrectal.

Tabla 7. Estadísticos descriptivos.

	N	Media	Desviación estándar
EDAD	22	73.59	7.676
IMC	22	28.11	4.59
N válido (por lista)	22		

Relación entre el IMC y el volumen de la próstata: En la Tabla 6 y 7, se aprecia que existe una relación entre la variable del índice de masa corporal y el volumen de la próstata, debido a que la desviación estándar vs a la media se encuentra en 4.59 por lo que podemos afirmar que existe una leve relación entre el índice de masa corporal y el volumen de la próstata para el caso de este estudio.

DISCUSIÓN

Durante muchos años se ha utilizado una variedad de radiotrazadores para el estudio de cáncer de próstata con enfoque en la evaluación de la enfermedad metastásica, como ha sido el caso de la gammagrafía. Desafortunadamente, la recurrencia del cáncer de próstata después del tratamiento con intención curativa no es rara, afecta al 30% -50% de los pacientes en los primeros 10 años después de la terapia inicial. Se ha calculado que hasta 3/4 partes de los pacientes que fallecen por cáncer presentan metástasis óseas en el momento de su muerte, es por tanto la importancia de su detección temprana. Por lo que se han desarrollado moléculas más específicas, como los ligandos de PSMA, que han modificado el protocolo de estudio para los pacientes con cáncer de próstata en puntos clave desde la estadificación inicial, hasta la respuesta al tratamiento, el seguimiento y las evaluaciones de recurrencia.

Si bien dentro de la hipótesis alterna la gammagrafía con ^{99m}Tc -PSMA tiene una sensibilidad 92% y especificidad del 79% contra el estándar de referencia que es la gammagrafía con ^{99m}Tc -HMDP (Hidroximetilendifosfonato) para el diagnóstico de sitios de metástasis en el cáncer de próstata, en el presente estudio, fueron escaneados 22 pacientes usando ambos métodos. Se realizaron imágenes planares con SPECT/TC regional adicional 3 a 4 horas después de la inyección del trazador. Las exploraciones se informaron como positivas, negativas o equívocas y se encontró una diferencia estadísticamente significativa de $p = .025$, entre el número de lesiones óseas detectadas con ^{99m}Tc -HMDP y ^{99m}Tc -PSMA en los grupos de riesgo para los cuales se recomienda el rastreo corporal con ^{99m}Tc -PSMA.

Se consideró que la captación era positiva para metástasis si se observaba en un área menos probable que se deba a un traumatismo, contaminación o patrón degenerativo generalizado y/o con cambios escleróticos/líticos típicos en la TC. Se consideró que la captación era negativa para metástasis si se localizaba en áreas de cambio benigno o contaminación. Se consideró que la captación era equívoca para la metástasis si se localizaba en áreas que no mostraban cambios benignos o metastásicos típicos. En el caso de hallazgos positivos, se registró el número total

de lesiones identificadas. Se usó la TC (fusionada con una SPECT) para una mayor caracterización de los hallazgos equívocos para determinar la probabilidad de metástasis. Además, los resultados se correlacionaron con la edad, el estadio de la enfermedad, el PSA sérico y la puntuación de Gleason.

Por lo que proporcionamos evidencia de un radiofármaco prometedor para detectar el cáncer de próstata metastásico, que también proporciona imágenes específicas de su localización. Los resultados señalan la relevancia de ^{99m}Tc -PSMA como un radiotrazador complementario que puede mejorar la estadificación de la PC, ya que esta permite un diagnóstico más completo y oportuno a nivel metastático a diferentes órganos, tiene una rápida eliminación del torrente sanguíneo y una actividad de fondo baja.

Muchos estudios que comparan PSMA con ^{99m}Tc -MDP han utilizado marcadores PET marcados con PSMA, estos estudios también informaron una mayor sensibilidad en los marcadores PET marcados con PSMA en comparación con ^{99m}Tc -MDP, con una sensibilidad que va del 96 % al 100 % y la de MDP es tan baja como el 73 %. Una de las limitaciones de comparar nuestro estudio con el anterior es el uso de diferentes modalidades de imagen con diferentes resoluciones. Sin embargo, la buena tasa de detección de metástasis óseas por ^{99m}Tc -PSMA reportada por este estudio y Rathke et al es un buen argumento para el uso de ^{99m}Tc -PSMA en áreas que no tienen acceso a la exploración PET. Además de esto, los estudios que comparan SPECT/TC de ^{99m}Tc -PSMA con PET/TC de ^{68}Ga -PSMA han demostrado cómo la SPECT/TC de ^{99m}Tc -PSMA podría ser un sustituto potencial de la PET/TC de ^{68}Ga -PSMA. (46)

Cuando se lleva más allá del contexto de la estadificación y la evaluación de la respuesta a la terapia, la captación que se observa en ambas tomografías no siempre representa lo mismo, especialmente cuando se trata de la terapia con radioligandos, donde ambas aún tienen un papel en la planificación. Los pacientes que demuestran una captación intensa de ^{99m}Tc -PSMA son buenos candidatos para la terapia con radioligandos de PSMA, mientras que aquellos que muestran una captación reducida de ^{99m}Tc -PSMA, pero una mayor captación de MDP,

pueden beneficiarse de la terapia ósea paliativa con radioligandos. En estos casos, los 2 escaneos no pueden reemplazarse entre sí.

Con respecto a las características demográficas podemos resaltar la variación del 47.18% en la edad promedio de los pacientes masculinos, en donde en el presente estudio se obtuvo una edad promedio de 73.59 años, el cual cabría en la posibilidad de realizar una comparativa con diferentes zonas del país para constatar dicha variación vs al promedio que se presenta a nivel global, otro aspecto importante que cabe resaltar dentro de este contexto, son las variaciones en peso y talla, en donde dentro del nicho de pacientes evaluados, estos se encontraban dentro de la estatura promedio y un peso saludable, por lo que podemos descartar que este sea uno de los factores por el cual se pueda llegar a presentar cáncer de próstata.

Si bien la inversión económica sería mayor, ya que esta aún no es manejada por IMSS; sin embargo, el beneficio superaría el gasto económico en un tiempo moderado en pacientes con este tipo de cáncer y así se podría incluirlo en el cuadro básico de radiofármacos del IMSS C.M.N La Raza.

CONCLUSIÓN

El objetivo principal de este proyecto fue determinar la sensibilidad y especificidad al detectar las lesiones óseas con ^{99m}Tc -PSMA en comparación con el estudio de referencia ^{99m}Tc -HMDP (Hidroximetilendifosfonato) en pacientes con Ca de Prostata, debido a que en promedio el hombre al cumplir los 50 años tiene mayor riesgo de desarrollar diversos padecimientos en el tejido prostático.

Los resultados de nuestro estudio indica que la proporción de individuos enfermos que fueron identificados correctamente por la prueba como positivos fue del 100%. Mientras que la especificidad, siendo definida como la proporción de las personas que no están enfermas y se identifican correctamente como negativas en la prueba, fue de 37.5%, por lo que constituyen un buen argumento a favor del uso de ^{99m}Tc -PSMA como alternativa al ^{99m}Tc -MDP tanto para la estadificación como para el seguimiento en pacientes que no reciben terapia ósea paliativa con radioligandos. Por lo tanto, en situaciones de recursos limitados donde un paciente solo puede obtener un único escaneo (como nuestra configuración donde los pacientes que viven lejos del centro no pueden permitirse viajar para múltiples escaneos), sería más beneficioso si ese escaneo fuera un ^{99m}Tc -PSMA independientemente de la etapa.

Los resultados preliminares muestran que la capacidad del ^{99m}Tc -PSMA para detectar metástasis óseas en el CaP es comparable a la del ^{99m}Tc -MDP, pero con el beneficio adicional de proporcionar información sobre la enfermedad de los tejidos blandos tanto en la enfermedad temprana como en la avanzada. Con respecto a la terapia, la gammagrafía con ^{99m}Tc -PSMA podría tener utilidad para seleccionar candidatos para la terapia con radioligandos de PSMA, mientras que la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc puede tener una utilidad similar en la terapia ósea paliativa con radioligandos con bisfosfonatos.

Si bien tiene un costo de inversión mayor, al menos para el caso de poder incluirlo en el cuadro básico de radiofármacos del IMSS C.M.N La Raza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jianping Z., Jiangang Z., Xiaoping X., Linjun L., Silong H., chang L. et al. Evaluation of Radiation dosimetry of ^{99m}Tc -Hynic-PSMA and imaging in prostate cancer. *Nature*. (2020) 10:4179
2. Maurer, T., Eiber, M., Schwaiger, M., & Gschwend, J. E. Current use of PSMA–PET in prostate cancer management. *Nature Reviews Urology*, (2016). 13(4), 226– 235.
3. Okarvi, S. M. Recent developments of prostate- specific membrane antigen (PSMA)- specific radiopharmaceuticals for precise imaging and therapy of prostate cancer: an overview. *Clinical and Translational Imaging*, (2019) 7(3), 189– 208.
4. Barbosa F., MD, Queiroz M., MD Nunes R. F., MD Publio Viana C. C., MD , Marin J., MD et al. Revisiting Prostate Cancer Recurrence with PSMA PET: Atlas of Typical and Atypical Patterns of Spread (2019); 39:186–212
5. Davila D., MD, Antoniou A., MD, and Chaudhry M, MD. Evaluation of Osseous Metastasis in Bone Scintigraphy. Elsevier Inc. 2015;45:3-15
6. Garbayo AJ, Villafranca E, De Blas A, Tejero A, Eslava E, Manterola A, et al. Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27(3Suppl):137-153.
7. Roodman G. David. Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med* (2004); 350:1655-64.
8. Vicent S., Luis-Ravelo D., Antón I, Hernández I., Martínez S., De las Rivas J. et al. *Bone metastases An. Sist. Sanit. Navar.* (2006); 29 (2): 177-188.
9. Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. *Nuclear Medicine The Requisites*. 4.^a ed. Philadelphia: Elsevier; (2014).
10. Fogelman, I., M. Clarke, S. E., Cook, G., & G., G. *An Atlas of Clinical Nuclear Medicine* (3.^a ed.). Florida: Taylor & Francis Group. (2014).
11. ELL, P., & Gabhir S. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. (3.^a ed.). Philadelphia: Elsevier. (2004).
12. Mettler A., & Guiberteau, M. J. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging* (6.^a ed.). Philadelphia: Elsevier Inc. (2012).

13. Saha B., G. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (6.^a ed.). Cleveland: Springer Science. (2010).
14. Jianping Z., Jiangang Z., Xiaoping X., Linjun L., Silong H., Chang L. et al. Evaluation of Radiation dosimetry of ^{99m}Tc-Hynic-PSMA and imaging in prostate cancer. *Nature*. (2020) 10:4179
15. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, et al: Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta* 1998;1443:113–127.
16. Murphy GP, Elgamal AA, Su SL, et al: Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate-specific membrane antigen [Review]. *Cancer* 1998;83:2259–2269.
17. Fair WR, Israeli RS, Heston WD: Prostate-specific membrane antigen [Review]. *Prostate* 1997;32:140–148.
18. Parks GD, Lamb RA: Topology of eukaryotic type II membrane proteins: importance of N-terminal positively charged residues flanking the hydrophobic domain. *Cell* 1991;64:777–787.
19. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al: Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen deprivation therapy. *Urology* 1996;48:326–334.
20. Kawakami M, Nakayama J: Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization. *Cancer Res* 1997;57:2321–2324.
21. Fair WR, Israeli RS, Heston WD: Prostate-specific membrane antigen [Review]. *Prostate* 1997;32:140–148.
22. Gregorakis AK, Holmes EH, Murphy GP: Prostate-specific membrane antigen: current and future utility [Review]. *Semin Urol Oncol* 1998;16:2–12.
23. Okarvi, S. M. Recent developments of prostate-specific membrane antigen (PSMA)- specific radiopharmaceuticals for precise imaging and therapy of prostate cancer: an overview. *Clinical and Translational Imaging*, 7(3), (2019). 189– 208.

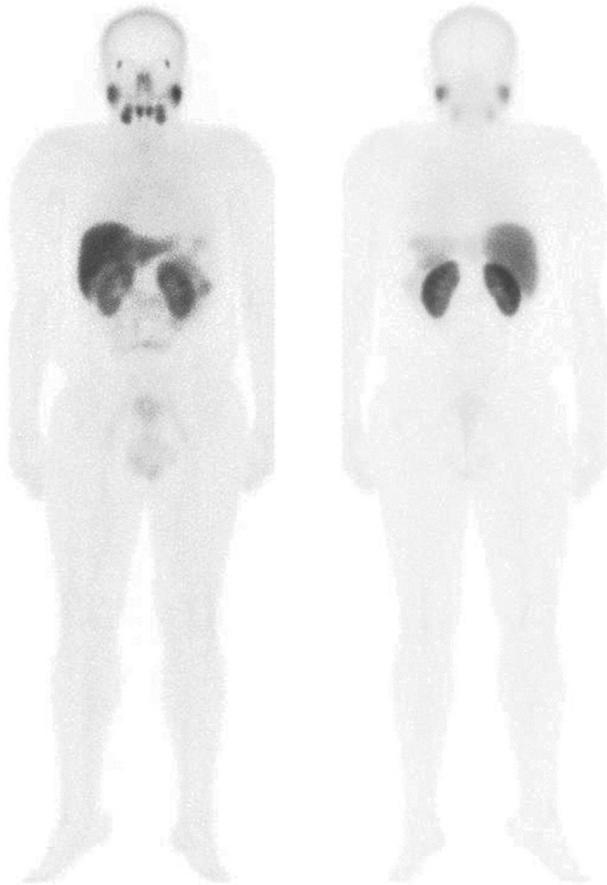
24. Maurer, T., Eiber, M., Schwaiger, M., & Gschwend, J. E. Current use of PSMA–PET in prostate cancer management. *Nature Reviews Urology*, (2016). 13(4), 226– 235.
25. Xiaoping X., Jianping Z., Silong H., Simin H., Xiao B., Guang M. et al. ^{99m}Tc -labeling and evaluation of a HYNIC modified small-molecular inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Elsevier Inc.* 48 (2017) 69–75
26. Santos-Cuevas C, Davanzo J, Ferro-Flores G, García-Pérez FO, Ocampo-García B, Ignacio-Alvarez E, et al. ^{99m}Tc -labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nucl Med Biol [Internet]*. 2017;52:1–6.
27. Shahrokhi P, Masteri Farahani A, Tamaddondar M, Rezazadeh F. The utility of radiolabeled PSMA ligands for tumor imaging. *Chem Biol Drug Des.* 2022;99(1):136–61.
28. Liu, H., Rajasekaran, A. K., Moy, P., Xia, Y., Kim, S., Navarro, V., & Bander, N. H. Constitutive and antibody- induced internalization of prostate- specific membrane antigen. *Cancer Research*, (1998) 58(18), 4055– 4060.
29. Grauer, L. S., Lawler, K. D., Marignac, J. L., Kumar, A., Goel, A. S., & Wolfert, R. L. Identification, purification, and sub- cellular localization of prostate- specific membrane antigen PSM'protein in the LNCaP prostatic carcinoma cell line. *Cancer Research*, (1998) 58(21), 4787– 4789.
30. Barinka, C., Rojas, C., Slusher, B., & Pomper, M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Current Medicinal Chemistry*, (2012).19(6), 856– 870.
31. Gourni, E., & Henriksen, G. Metal- based PSMA radioligands. *Molecules*, (2017). 22(4), 523.
32. Tsukamoto, T., Wozniak, K. M., & Slusher, B. S. Progress in the discovery and development of glutamate carboxypeptidase II inhibitors. *Drug Discovery Today*, (2007) 12(17– 18), 767– 776.
33. Holmes EH, Tino WT, Green TG, et al. Development and characterization of monoclonal antibodies specific for extracellular domain of prostate-specific membrane antigen [Abstract]. *Cancer Biother Radiopharm* (1998);13:55A.

34. Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, et al: Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiology* 1997;70:995–999.
35. Grauer LS, Lawler KD, Marignac JL, et al: Identification, purification, and subcellular localization of prostate-specific membrane antigen PSM' protein in the LNCaP prostatic carcinoma cell line. *Cancer Res* 1998;58:4787–4789.
36. Murphy GP, Greene TG, Tino WT, et al: Isolation and characterization of monoclonal antibodies specific for the extracellular domain of prostate specific membrane antigen. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2396–2401.
37. Figg WD, Ammerman K, Patronas N, et al: Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest* 1996;14:513–517.
38. Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, et al: Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiology* 1997;70:995–999.
39. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE: Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):1011–1014.
40. Xu, X., Zhang, J., Hu, S., He, S., Bao, X., Ma, G., Luo, J., Cheng, J., & Zhang, Y. 99mTc-labeling and evaluation of a HYNIC modified small-molecular inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Nuclear Medicine and Biology*, (2017). 48, 69–75.
41. Ferro-Flores, G., Luna-Gutiérrez, M., Ocampo-García, B., Santos-Cuevas, C., Azorín-Vega, E., Jiménez-Mancilla, N., Orocio-Rodríguez, E., Davanzo, J., & García-Pérez, F. O. Clinical translation of a PSMA inhibitor for 99mTc based SPECT. *Nuclear Medicine and Biology*, (2017). 48, 36–44.
42. Santos-Cuevas, C., Davanzo, J., Ferro-Flores, G., García-Pérez, F. O., Ocampo-García, B., Ignacio-Alvarez, E., Gómez-Argumosa, E., & Pedraza-López, M. 99mTc-labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nuclear Medicine and Biology*, (2017). 52, 1–6.

43. Vallabhajosula, S., Nikolopoulou, A., Babich, J. W., Osborne, J. R., Tagawa, S. T., Lipai, I., & Joyal, J. L. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, (2014). 55(11), 1791–1798.
44. Buderer, N. M. F. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Academic Emergency Medicine*, (1996). 3(9), 895-900
45. Arifin WN. Sample size calculator (web) [Internet]. 2023 [cited 8 February 2023]. Available from: <http://wnarifin.github.io>
46. Albalooshi B Al Sharhan M Bagheri F, et al.. Comparación directa de 99m Tc-PSMA SPECT/CT y 68 Ga-PSMA PET/CT en pacientes con cáncer de próstata . *Asia Océano J Nucl Med Biol* . 2020; 8 :1–7. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

ANEXOS

BIODISTRIBUCIÓN NORMAL DE ^{99m}Tc -PSMA



Imágenes anterior y posterior de cuerpo entero de un voluntario sano 1 h después de la administración de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA (41).

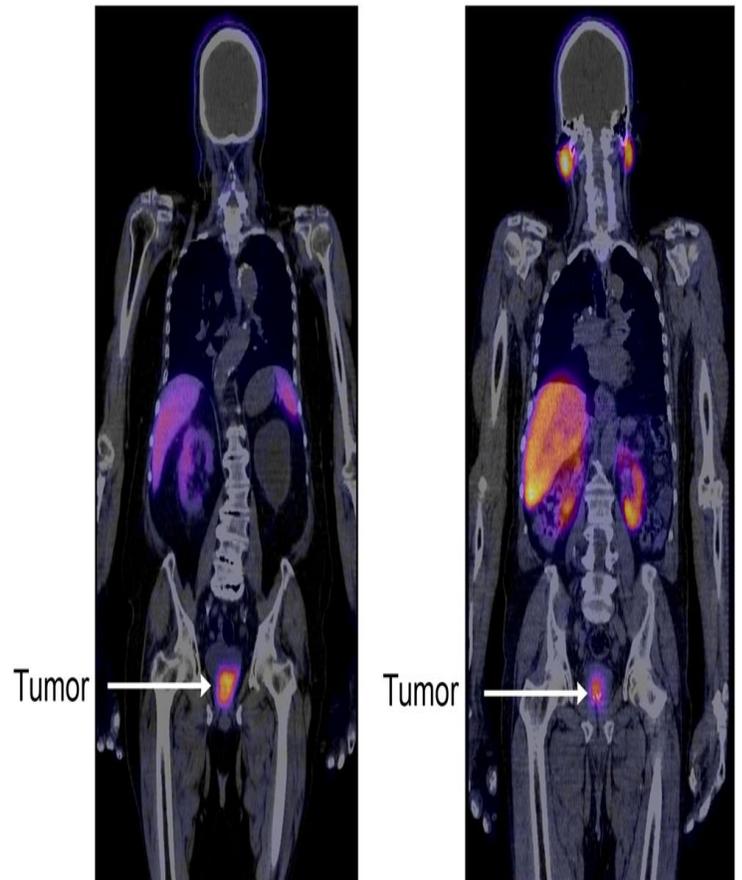
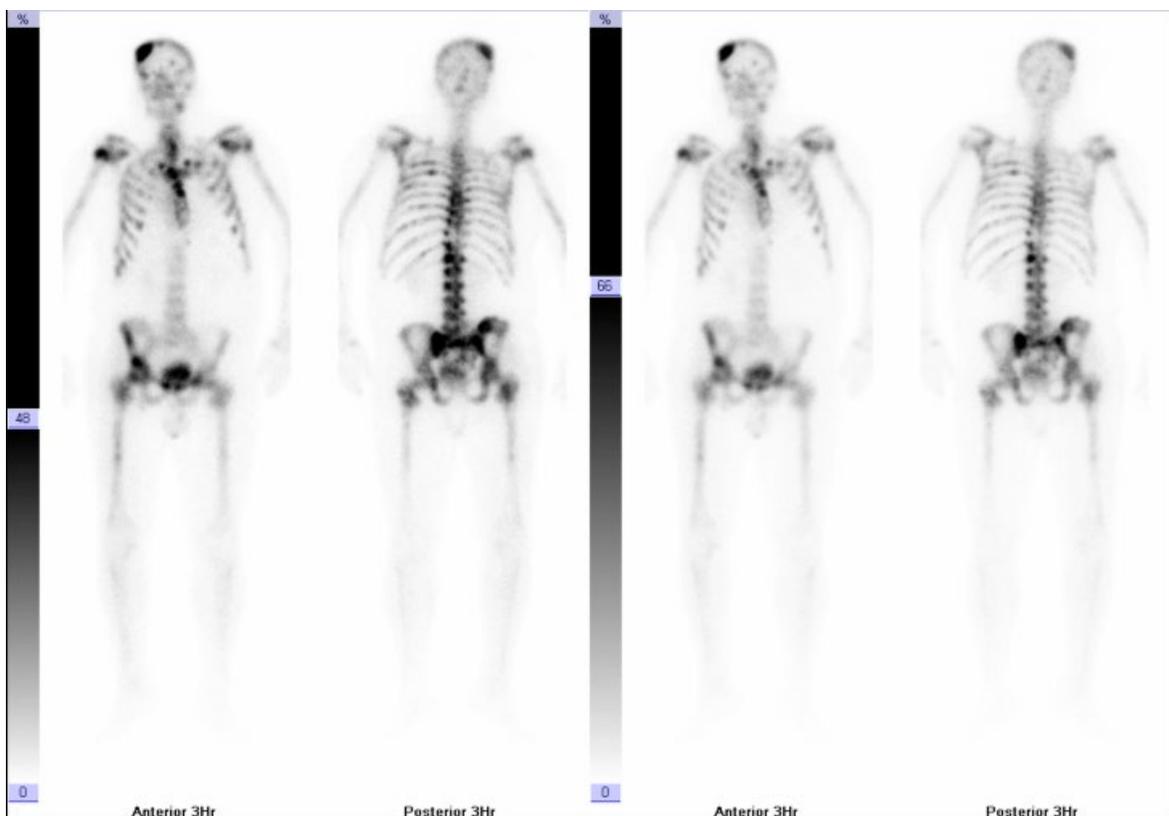


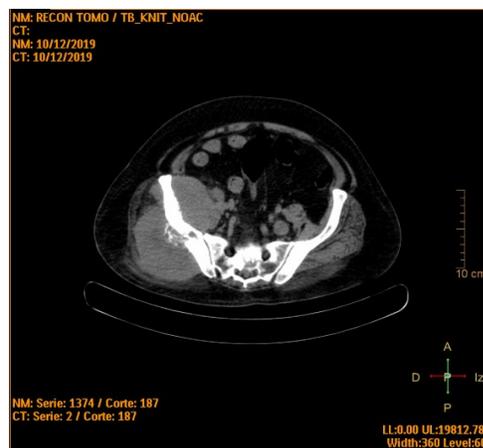
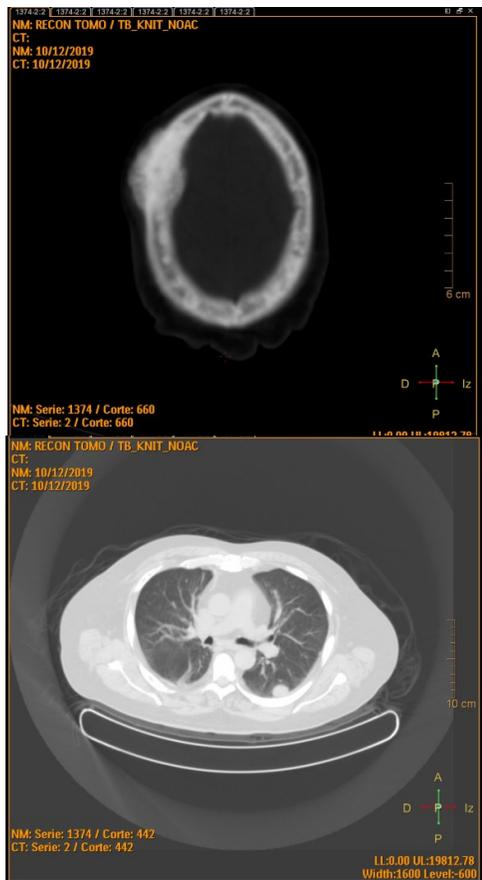
Imagen SPECT/TC de dos pacientes con cáncer de próstata a las 3 h de la administración de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA (740 MBq) (41).

Paciente 1: Masculino de 62 años de edad con diagnóstico de Ca de Próstata en estadio clínico IV de alto riesgo (Gleason 9 4+5) con diagnóstico histológico de Adenocarcinoma Acinar.

GGO con evidencia de múltiples lesiones osteoblásticas que apoyan al diagnóstico de patología ósea metastásica en parietal derecho, hueso frontal izquierdo, porciones proximales de ambos humeros, múltiples lesiones en cuerpos vertebrales, múltiples lesiones en arcos costales, articulaciones sacroilíacas, hueso iliaco derecho, región intertrocanterica de ambos fémures.

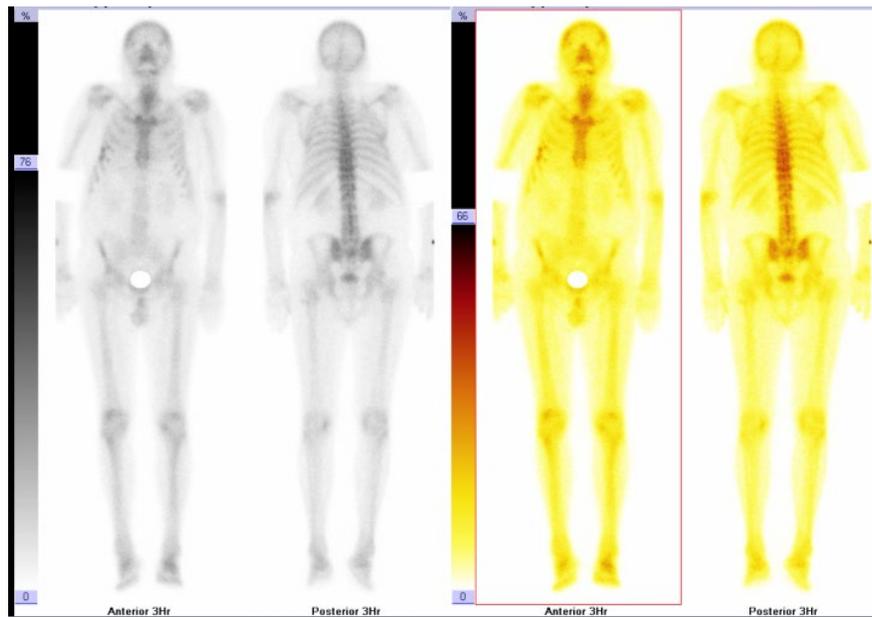


SPECT CT 99mTc HYNIC PSMA con evidencia de lesión descrita en ilíaco derecho se encuentra en probable relación con la presencia de sarcoma de tejidos blandos a correlacionar; lesiones nodulares del parénquima pulmonar, adenopatías y lesiones blásticas en esqueleto axial y apendicular compatibles con depósitos secundarios (estadio IV).

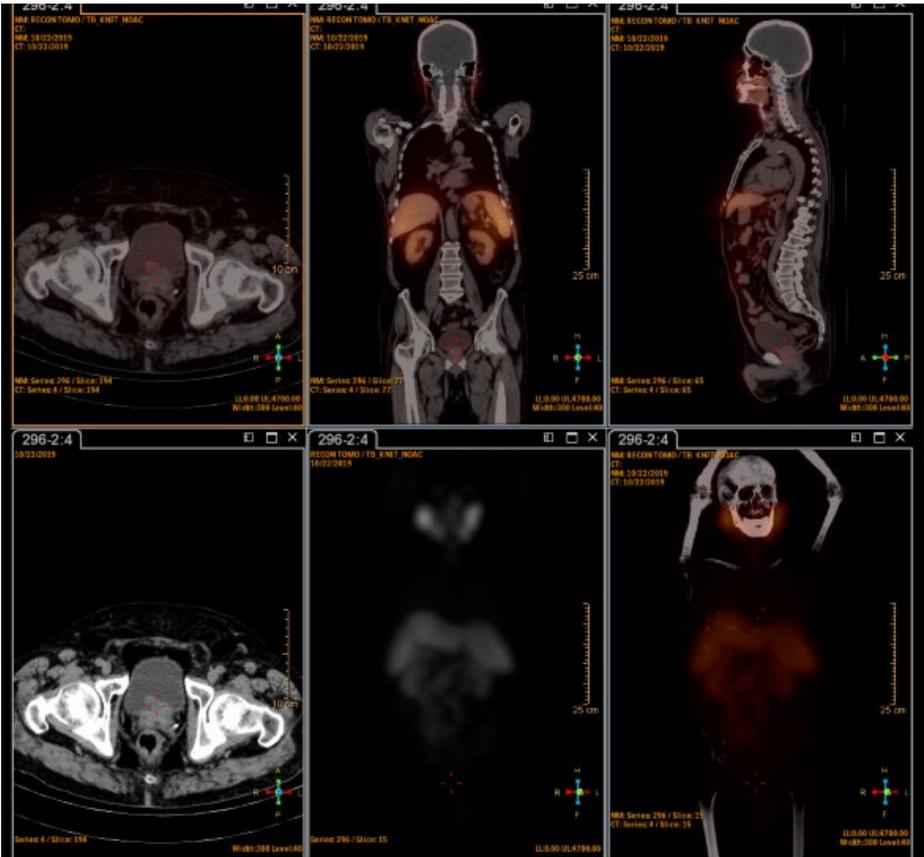


Paciente 4: Masculino de 74 años de edad con diagnóstico de Ca de Próstata en estadio clínico IV de bajo riesgo (Gleason 6 4+2) con diagnóstico histológico de Adenocarcinoma Acinar.

GGO ESTUDIO SIN EVIDENCIA DE PATOLOGÍA OSEA METASTASICA.

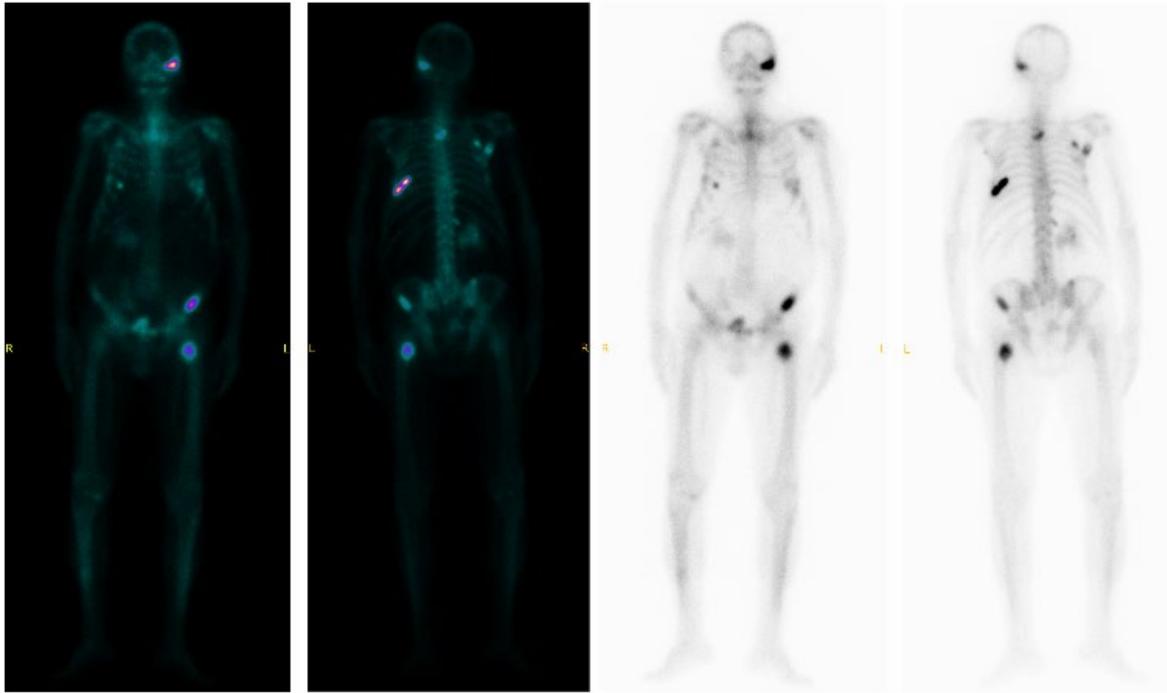


SPECT CT99mTc HYNIC PSMA CON EVIDENCIA ACTIVIDAD TUMORAL DE PRIMARIO CONOCIDO (PROSTATA) CON INFILTRACIÓN VESICAL POR CONTIGUIDAD.

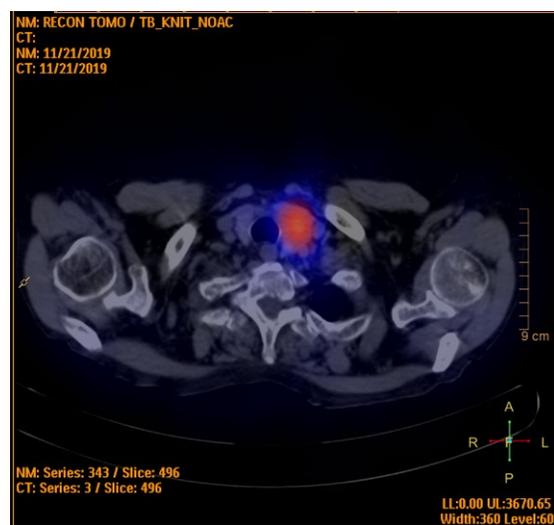
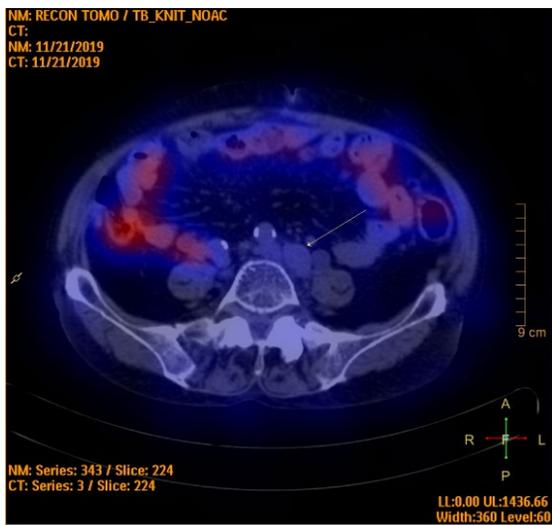
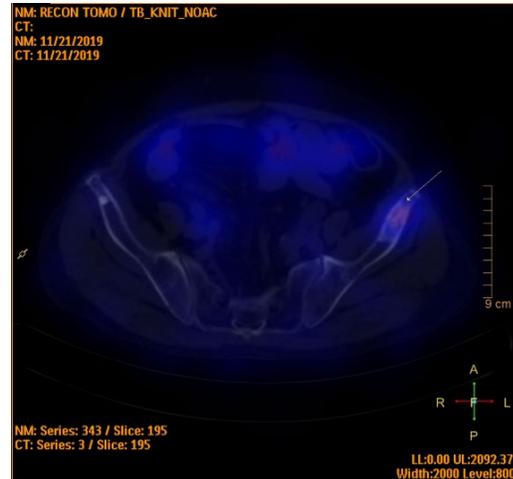
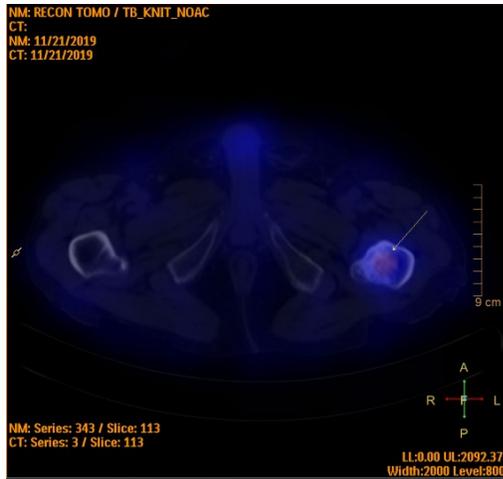


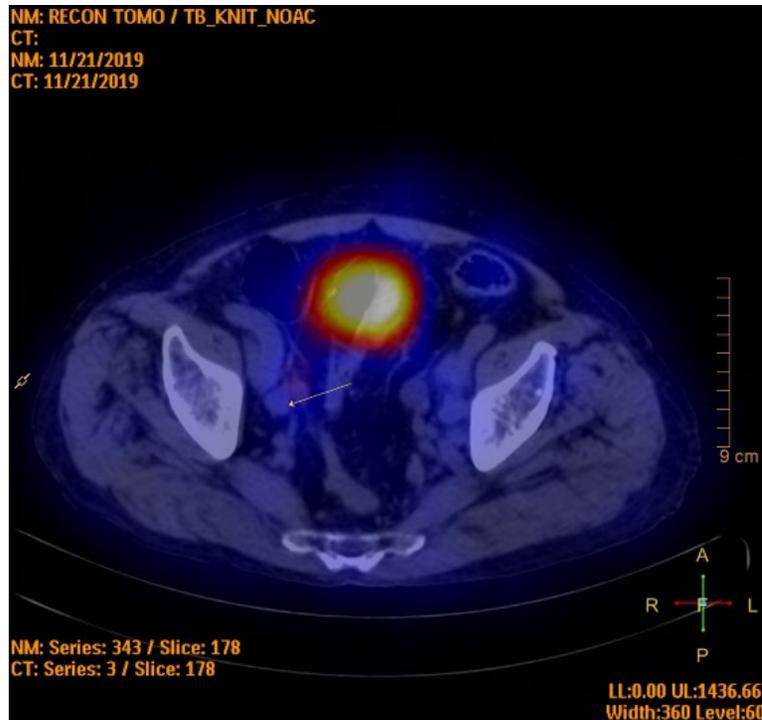
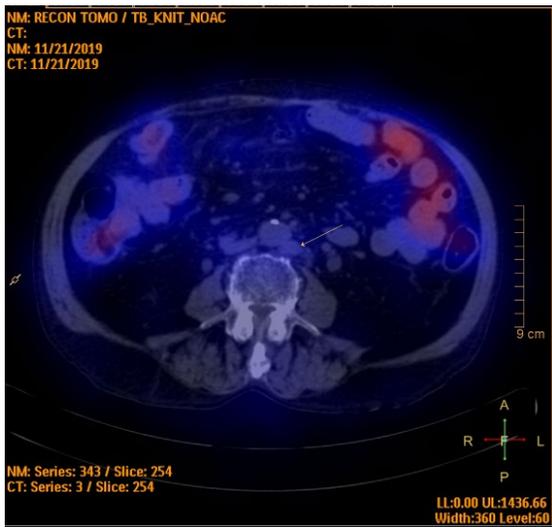
Paciente 10: Masculino de 77 años de edad con diagnóstico de Ca de Próstata en estadio clínico IV de alto riesgo (Gleason 9 4+5) con diagnóstico histológico de Adenocarcinoma Acinar.

Estudio positivo para patología ósea metastásica en cigomático izquierdo, caras anteriores de cuerpos vertebral T5 y T6, caras posteriores de cuerpos vertebrales T3 y T7, escapula derecha, iliaco izquierdo y tercio proximal del fémur derecho.



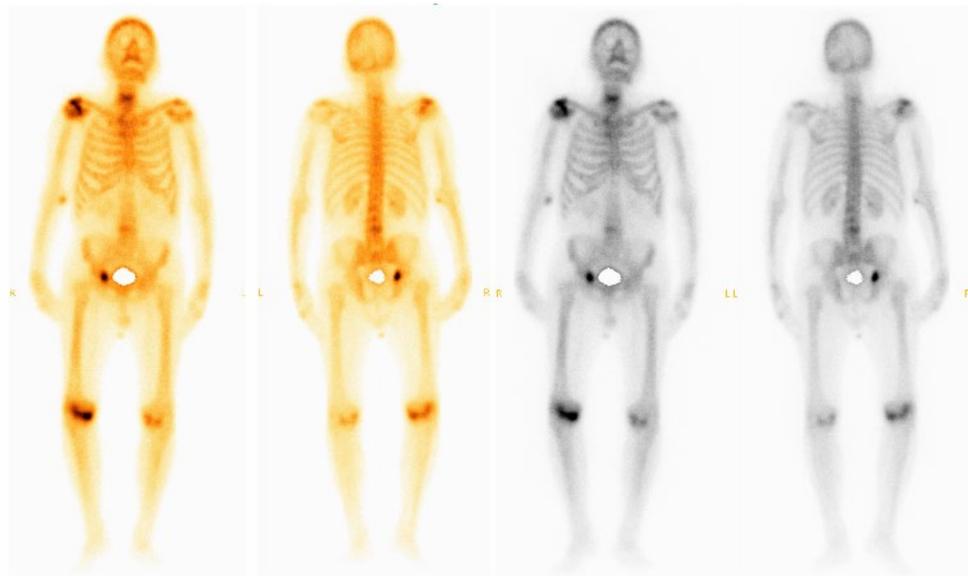
SPECT CT99mTc HYNIC PSMA con evidencia de actividad metastásica de primario conocido en adenopatías retroperitoneales, lesiones óseas de componente blástico. Nódulo tiroideo de lóbulo izquierdo de probable etiología benigna, se sugiere correlación con USG. quiste hepático simple. Cambios renales inflamatorios de predominio izquierdo con hidronefrosis bilateral.





Paciente 6: Masculino de 85 años de edad con diagnóstico de Ca de Próstata en estadio clínico IV de alto riesgo (Gleason 5 3+2) con diagnóstico histológico de Adenocarcinoma Acinar.

Estudio positivo para patología ósea metastásica con lesión única de origen metastásico en isquion izquierdo.



Created at 10/31/2019 10:37 AM

InterView™XP

SPECT CT99mTc HYNIC PSMA con evidencia actividad tumoral de primario conocido (próstata) con infiltración vesical por contigüidad.

