



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN No3 SUR DEL DISTRITO FEDERAL UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA ESTADIFICACIÓN-
REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
CÁNCER DE PRÓSTATA CON Tc-99m -EDDA/HYNIC-iPSMA Y Tc-
99m-MDP EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

TESIS QUE PRESENTA:
DR. DAVID RICARDO CARDOZA OCHOA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN:
MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGÍA MOLECULAR

ASESORES:
DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ
DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

TITULO DE LA TESIS:
**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA ESTADIFICACIÓN-REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON TC-99M -EDDA/HYNIC-IPSMA Y
TC-99M-MDP EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI.**



DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR UMAE HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ
TUTOR DE TESIS
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO DE LA TESIS:

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA ESTADIFICACIÓN-REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON TC-99M -EDDA/HYNIC-IPSMa Y
TC-99M-MDP EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI.**

DR. DAVID RICARDO CARDOZA OCHOA
MEDICO RESIDENTE EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Correo electrónico: dcardoza0107@gmail.com

Número telefónico: 664 363 84 34

DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR UMAE HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Correo electrónico: rosamariavillanueva@gmail.com

Número telefónico: 55 1800 1477

M en C. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ TUTOR DE TESIS JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Correo electrónico: drjorgeivan81@gmail.com

Número telefónico: 55 3208 7909

TITULO DE LA TESIS:
**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA ESTADIFICACIÓN-REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON TC-99M -EDDA/HYNIC-IPSM Y
TC-99M-MDP EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI.**

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR UMAE HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ
TUTOR DE TESIS
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA **09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Jueves, 02 de agosto de 2018.**

M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA ESTADIFICACIÓN-REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON TC99M -EDDA/HYNIC-IP SMA Y TC99M-MDP EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-161

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el incondicional apoyo de todos mis seres queridos, que ante cualquier adversidad estuvieron presentes apoyándome.

DEDICATORIA

A mi madre María del Socorro Cardoza Ochoa.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Correo electronico Universidad Facultad Carrera No de cuenta	Cardoza Ochoa David Ricardo 664-636-84-34 dcardoza0107@gmail.com Centro de Estudios Universitarios Xochicalco Facultad de Medicina Médico Cirujano 517212705
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Correo electrónico	González Diaz Jorge Iván 56276900 ext 21306 drjorgeivan81@gmail.com
3. Datos de la tesis	2. Datos de la tesis
Titulo No. Paginas Año No. De Registro	SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA ESTADIFICACIÓN- REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON TC-99M -EDDA/HYNIC- IPSMA Y TC-99M-MDP EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. 78 2019 R-2018-3601-161

Índice

Resumen.....	página 1
Marco teórico.....	página 3
Justificación.....	página 43
Planteamiento.....	página 45
Pregunta de investigación.....	página 46
Objetivos.....	página 46
Hipótesis.....	página 47
Material y métodos.....	página 47
Definición de variable.....	página 51
Análisis estadístico.....	página 55
Consideraciones éticas.....	página 55
Recursos para el estudio.....	página 56
Resultados.....	página 58
Bibliografía.....	página 64
Registro Sanitario.....	página 67-9

RESUMEN

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA ESTADIFICACIÓN-REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON TC99M -EDDA/HYNIC-IPSM Y TC99M-MDP EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

OBJETIVOS: Medir y comparar la sensibilidad y especificidad en la estadificación inicial de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata con Tc^{99M}-EDDA/HYNIC-IPSM y Tc^{99M}-MDP (Metildifosfonatos).

MATERIAL Y MÉTODO: Se seleccionaron a los pacientes de esta unidad, así como los referidos de hospitales externos para realizar SPECT/CT con Tc^{99m}-MDP y se complementó su estudio con Tc^{99m}-EDDA/HYNIC-IPSM .

TIPO DE ESTUDIO: Transversal, observacional, analítico.

LUGAR Y PERIODO: El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de Julio de 2018 a mayo de 2019.

UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes derechohabientes del IMSS con cáncer de próstata diagnosticado histológicamente, de riesgo moderado y alto con PSA >20ng/ml, que enviados a nuestro centro para rastreo corporal con TC^{99m}-MDP y se complementó con Tc^{99m}-EDDA/HYNIC-IPSM.

TAMAÑO DE MUESTRA: Muestreo no probabilístico de casos consecutivos con diagnóstico de cáncer de próstata. La unidad recibe aproximadamente, 15-25 pacientes semanales para estadificación inicial, por presentar niveles séricos PSA>20 ng/mL al diagnóstico por de cáncer de próstata. La muestra aproximada fue al menos de 50 pacientes, los viales de iPSMA fueron donados por el Instituto Nacional de Investigación Nuclear. (ININ)

ASPECTOS ÉTICOS. El protocolo de estudio respetó las disposiciones nacionales e internacionales en investigación en salud, porque los procedimientos propuestos representaron un riesgo mayor al mínimo.

RESULTADOS.

Existió una mayor tendencia en 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 90.48%, especificidad del 91.67%, valor predictivo positivo de 95%, valor predictivo negativo del 84.62% y una precisión diagnóstica del 90.91% 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.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA ESTADIFICACIÓN-REESTADIFICACIÓN INICIAL DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON TC^{99M}-EDDA/HYNIC-IPSM Y TC^{99M}-MDP EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

1. Marco teórico

1.1 Introducción

El cáncer de próstata corresponde a una de las enfermedades que afecta a la población masculina adulta, siendo la neoplasia maligna más frecuente en nuestro medio, en el paciente masculino mayor de 50 años. La probabilidad de contraer cáncer de próstata aumenta conforme al envejecimiento. (GPC México) Corresponde al crecimiento anormal de las células de la glándula prostática con capacidad de invadir otros órganos, es un tumor de origen del epitelio acinar y/o ductal con variedad en su diferenciación tanto glandular, anaplasia y su comportamiento.

Aproximadamente 1 de cada 7 hombres será diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida, se estima que 6 de cada 10 casos, se diagnostican en hombres de 65 años o más, siendo la edad promedio de diagnóstico los 67 años. (Guías de práctica clínica México)

1.2 Epidemiología

El cáncer de próstata aparece comúnmente a partir de los 50 años y su pico máximo es después de los 65 años con una incidencia de 14,016 casos de cáncer prostático de 21.4% del total de 65,540 casos de cáncer (excluyendo cáncer de piel no melanoma), por arriba de pulmón y colon (Secretaría de Salud). Mortalidad: 6,367 casos (16.5%), mayor que la mortalidad por cáncer de mama (5 680, casos, 14 2%) y Ca Cu (4,769 casos, 11.9%). (Globocan 2012)

De acuerdo con las estimaciones del proyecto GLOBOCAN 2012, a nivel mundial el cáncer de próstata es la segunda causa de cáncer y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres. (García 2017, Globocan 2012)

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

La población hispana y afroamericana se presentan con enfermedad más avanzada, estudios han demostrado que la población joven afroamericana tiene niveles de testosterona 15% más elevados que los hombres caucásicos. Además, que la actividad de la 5-alfa reductasa es más activa en afroamericanos que el resto de la población, implicando que las diferencias hormonales tienen un factor de alto impacto. (Mustafa 2016)

1.3 Cáncer de próstata y PSMA

El antígeno prostático específico de membrana es una proteína transmembrana no soluble tipo 2 con actividad carboxipeptidasa (glucoproteína transmembrana), presente en la superficie apical de células endoteliales. Esta pobremente expresada en el epitelio prostático normal, pero fuertemente sobreexpresada en carcinoma prostático, teniendo una relación estrecha con el cáncer de próstata de alto grado y deprivación androgénica, aumentando en enfermedad metastásica y escenarios donde se presente resistencia a la castración. Esto sugiere que el PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) juega un rol importante en la progresión del carcinoma de próstata. (Inamura 2018, Cesi2017)

PSMA por sus características biológicas, es actualmente utilizado como biomarcador en estudio de imagen, tomografía por emisión de positrones (PET), como localizador de enfermedad, determinación de grado de lesión, estadificación de tumor primario. El ligando de PSMA más utilizado en humanos para imagen por PET es el inhibidor PSMA Glu-Ng-CO-NH-Lys (Ahx)HBED-CC marcado con ^{68}Ga (i.e ^{68}Ga -PSMA-11), se une al epítipo C terminal del dominio extra membrana de PSMA. El grado de captación de ^{68}Ga -PSMA-11 se ha encontrado que tiene una correlación significativa con la expresión de PSMA en lesiones, medida por inmunohistoquímica y el puntaje de Gleason. (Inamura 2018, García 2017)

1.3.1 Estructura molecular del PSMA

El PSMA consiste en una secuencia de 750 aminoácidos compactamente distribuidos en tres dominios, componente intracelular (1-18 AAs) , transmembrana (19-43 AAs), extracelular (44-750AAs). (Machulkin,2016, Kinoshita, 2006)

La porción extracelular posee 3 subdominios diferentes: dominio proteasa (56-116 y 152-591), dominio apical (117-351) y dominio helicoidal (592-750). El dominio apical también llamado dominio asociado a proteasa, conforma el sitio con actividad enzimática, esta subestructura consiste en complejos peptídicos de 2 laminas beta, proteína helicoidal plegada y tres hélices alfa, así como un sitio de fijación zinc binuclear, donde el sustrato de biotransformación

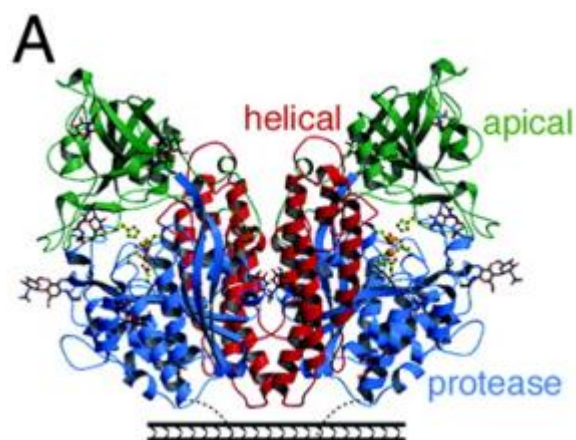


Imagen 1. (Davis, M.I)

ocurre. El sitio activo de fijación está formado por un átomo de Zinc que coordina el ensamblaje

de histidina, aspartato terminal o histidina rodeado por moléculas de agua. (Machulkin,2016, Davis,2005) Es importante conocer su estructura molecular para poder manipularla para su marcaje.

1.3.2 Anatomía prostática

La glándula prostática se ubica por debajo de la vejiga y sobre la uretra protática. Rodeada por una capsula y separado del recto por una fascia denominada aponeurosis de Denonvilliers. (Keith 2013)

La arteria vesical inferior, derivada de la arteria iliaca interna, supe de sangre a la base de la vejiga y la próstata. Las ramas capsulares de la arteria vesical inferior, ayudan a identificar el plexo pélvico de las raíces nerviosas de S2-4 y T10-T12. El paquete neurovascular se ubica a ambos lados de la próstata y el recto. Derivado del plexo pélvico, es de importancia para la función eréctil. (Keith,2013) Un componente importante dentro de la anatomía del drenaje venoso corresponde al plexo venoso vertebral de Batson, se demostró que la sangre tanto de la mama como de la pelvis retorna a la vena cava inferior pero también a un sistema de bajas presiones y grandes volúmenes constituidos por vasos intercostales posteriores que comunica con el plexo vertebral, carece de válvulas por lo que la sangre puede fluir en ambas direcciones, representa un paso importante dentro de las metástasis vertebrales. (Nathoo 2011)

1.3.3 Fisiopatología

El cáncer de próstata se desarrolla cuando la tasa de división celular supera la de muerte celular, dando como resultado el crecimiento proliferativo incontrolado del tumor. Mutaciones genéticas se han reportado incluyendo mutación del gen supresor tumoral p53 y Rb (retinoblastoma) que pueden llevar a cabo progresión tumoral y metástasis, 95% de corresponden con adenocarcinoma. 4% de los casos de cáncer de próstata son de morfología transicional, se piensa que crecen a partir de células uroepiteliales. Algunos casos han reportado origen de celular progenitoras neuroendócrinas o bien resultado de una diferenciación celular. De los cánceres de próstata 70% se originan de la zona periférica, 15-20% zona central, 10-15% zona transicional, la mayoría de ellos multifocal, resultado de clonas tumorales o no tumorales. (Mustafa 2016)

Hay numerosas teorías entre el rol del tejido adiposo y el síndrome metabólico, en el desarrollo del cáncer y su progresión. La obesidad fue inicialmente ligado a enfermedad prostática de alto grado, márgenes quirúrgicos positivos, recurrencia de cáncer, menor tiempo de resistencia a la castración. Estudios sobre biomarcadores han relevado importancia en aberraciones metabólicas como en hiperinsulinemia que posee una incidencia del 50-70% en pacientes obesos.

La superfamilia de la insulina es un grupo de péptidos promotores del crecimiento que son esenciales para la regulación metabólica. (Rhee, H. 2016)

Sus efectos son ubicuos y tienen la habilidad de desencadenar cascadas de señalización intracelular de ciertas vías metabólicas como fosfatidilinositol 3 Kinasa (PI3K)/Akt, Ras/MAPK, mTOR, ciclooxigenasa (COX)-2 y S6 Kinasa. Estas vías activan genes/enzimas que promueven lipogénesis, síntesis de colesterol y esteroidogénesis de novo. Mutaciones en vías metabólicas de receptores de insulina están bien documentadas en cáncer

de próstata resistente a la castración y tumores de alto grado. Los grandes volúmenes de adipocitos no solo resultan en elevación de insulina, sino también en factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), estrógeno y leptina. La teoría inflamatoria está intrínsecamente ligada con adiposidad y comportamiento neoplásico. El efecto proinflamatorio de los adipocitos está dado por una variedad de mediadores como VEGF, CCL2, MCP-1, CXCL10, IFN, factor de crecimiento VEGF y FNT alfa. (Rhee, H. 2016, Attard 2017)

1.3.4 Extensión local y metástasis

Los tumores de la zona transicional se extienden al cuello vesical, mientras que los tumores de la zona periférica se extienden a los conductos eyaculadores y vesículas seminales. El mecanismo de metástasis a distancia no se comprende en su totalidad, el cáncer se extiende a hueso con prematuridad, a menudo sin involucro ganglionar. Existen dos teorías de diseminación, la teoría mecánica, y la teoría de “seed and soil”. La teoría mecánica atribuye la metástasis a diseminación directa sobre el tejido linfático, espacio venoso, y columna lumbar. Mientras que la teoría de “seed and soil” se cree que la diseminación es a través de factores que permiten el crecimiento preferencial de tumor en ciertos tejidos, como hueso, pulmón, hígado, glándulas suprarrenales. (Mustafa 2016)

En el encuentro anual del 2016 de la academia de cáncer de próstata Coffey-Holden, se discutió sobre los mecanismos metastásicos del carcinoma de próstata, los tópicos más destacados fueron que las células tumorales circulantes tienen la capacidad biológica de “sembrar metástasis”, estudios han demostrado que las células iniciadoras metastásicas se caracterizan por sobre expresar niveles elevados de componentes progenitores, anti apoptóticos, quiescentes y EMT (Transición mesenquimatoso epitelial), esto implica que las metástasis inicialmente

corresponden con células tipo progenitoras que una vez “sembradas” sufren una diferenciación a células completamente tumorales. (Miyahira 2017)

El sitio más común de metástasis de cáncer de próstata es el hueso, ocurriendo en un 85-90% de los pacientes con cáncer prostático metastásico. Las células tumores circulantes son atraídos al nicho óseo por quimiocinas incluidas CXCR4/SDF1 e integrinas incluida VLA4, VCAM, y E-selectina. Una vez en el hueso, las células sobrevivientes, ocupan el espacio hematopoyético y comienzan a ser células dominantes. (Miyahira 2017)

1.3.5 Etiología

Diferentes factores poblacionales se han documentado, por ejemplo, el cáncer prostático es más frecuente en pacientes de descendía africana y árabe, mientras el riesgo es menor en pacientes con de origen asiático, curiosamente se ha documentado que asiáticos que migran a los Estados Unidos tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata lo que explica un componente ambiental, de entre todos los factores dietéticos han sido los más influyentes como se había descrito previamente. (Rhee 2016)

1.3.7.1 Genética

Estudios en diferentes poblaciones han encontrado mutaciones variantes en la región 8q24 del cromosoma 8 que están asociados a aumento del riesgo de cáncer de próstata. Alteraciones en el cromosoma 1, 17 y X han sido documentados en pacientes con historia familiar de cáncer de próstata. El gen HPC1 (Hereditary prostate cancer 1) y el PCAP se encuentran en el cromosoma 1 mientras que el cáncer de próstata humano se ubica en el cromosoma X. (Inamura2016)

La predisposición genética supone el factor de riesgo más fuerte responsable para el 5-10% de los casos de cáncer. Varones con antecedente de cáncer de próstata tienen riesgo elevado de desarrollarla, con una tendencia a presentarlo 6 a 7 años más temprano. Mutaciones BRCA2 aumentan el riesgo de cáncer de próstata, siendo de mayor agresividad y presentación a más temprana edad. (Rhee,2016)

En un estudio se encontró mutaciones germinales en los genes HOXB13 pudiendo ser un factor de riesgo para el cáncer de próstata, el HOXB13 es un factor de transcripción que tiene importancia en el desarrollo de la neoplasia. La variante G84E de este gen, a pesar de ser raro, es significativamente más común en hombres con presentación temprana, que en pacientes con edad de presentación habitual. (Risk 2012)

En otras series analizadas, se encontró que, en el síndrome de Lynch, el riesgo acumulado de desarrollar cáncer de próstata es 6.3% a los 60 años y 30% a los 80 años, contra una población de riesgo de 2.6% y 17.8% respectivamente. (Risk 2012)

1.3.7.2 Dieta

La dieta tiene un rol importante en el cáncer de próstata, estudios epidemiológicos sugieren una variedad de factores de riesgo, que se asocian, principalmente alimentos altos en grasa y la obesidad. (Rhee,2016)

1.3.7.3 Hormonas

La cuestión hormonal está bien documentada, la privación androgénica, causa regresión del cáncer de próstata. Como evidencia indirecta de su alta relación. (Marker,2011)

1.3.7.5 5-alfa reductasa

Con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa (finasteride), se ha documentado la disminución en prevalencia de cáncer de próstata. Aunque también se ha encontrado que el uso de inhibidores de 5 alfa reductasa da tendencia al desarrollo de tumores más agresivos. Solamente los estudios a largo plazo determinaran si la naturaleza de la neoplasia progresa a una enfermedad más agresiva o si existe un componente en el tratamiento que lo propicia. El 9 de Junio del 2011, la FDA anuncio que la prescripción de 5-alfa reductasa debían de ir acompañada de una advertencia de un posible aumento en el riesgo de desarrollo de tumor más agresivos. (Marker 2011)

1.4 Clasificación y estadio (AJCC)

La estadificación por TNM es el “estándar de oro” y su principio determina la toma de decisiones a seguir. Integra la toma de decisiones de acuerdo a la estadificación clínica del paciente, una adecuada estadificación hace un cambio terapéutico. La detección de lesiones metastásica podría llegar a detección de enfermedad y modificar estadificaciones con el uso de agentes moleculares. Existe numerosa bibliografía sobre como ^{68}Ga -PSMA en uso de tomografía por emisión de positrones (PET) a re estadificado hasta un 20-30% de los pacientes. (Sathianathen 2017) Sin embargo, esta información es escasa en equipos para SPECT/CT.

1.4.1 Sitio(s) primario

El adenocarcinoma más comúnmente se origina en la zona periférica de la glándula, pudiéndose explorar por examinación transrectal, la zona transicional es el sitio primario de desarrollo de hiperplasia benigna. Patológicamente las neoplasias de la próstata son multifocales: 80-85% se origina de la periférica, 10-15% de la zona transicional, 5-10% de zona central. (Rhee 2016)

1.4.2 Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios regionales corresponden a los de la pelvis verdadera, son los ganglios pélvicos que se presentan por debajo de la bifurcación de las arterias iliacas comunes. Incluyen los siguientes grupos:

- Pélvicos
- Hipogástricos
- Iliacos (interno, externo)
- Sacral (lateral, presacral, promontorio)

1.4.3 Clasificación clínica

En pacientes sanos pero con sospecha de cáncer de próstata por presentar tacto rectal anormal o niveles de APE elevados, usualmente se les realiza una biopsia transrectal. En las situaciones en las que en una biopsia posterior a RTU para resolución de síntomas, se encuentra un cáncer de próstata <5% se le designa el estadio T1a; también aceptado para tumores con grupo de grado

1 (<3+3). Cuando el tumor resecado posee más del 5% del tejido resecado o cualquier grupo de 2 al 5 se designa T1b. Al tumor que se le encuentra en uno o dos lóbulos de la próstata por biopsia, pero no es palpable o visible se le clasifica como T1c.

1.4.4 Grado histológico

El grado histológico es importante para la evaluación pronóstico. Adoptando el puntaje de Gleason, extendiéndose del 1-5 grados.

- Grupo 1 $3+3=6$.
- Grupo 2 $3+5=7$
- Grupo 3 $4+3=7$
- Grupo 4 sumatoria= 8
- Grupo 5 sumatoria 9 a 10

1.4.5 Clasificación patológica

Asignar la categoría patológica T se realiza con especímenes de prostatectomía radical, en la edición más reciente AJCC las categorías por clasificación patológica son:

- pT2: corresponde a la confinada por la glándula prostática, pT3, con extensión más allá de los bordes de la glándula

- pT3: subdiviniéndose en pT3a determinado si hay extensión extracapsular a cualquier ubicación adyacente, pT3B si existe infiltración a la pared muscular de las vesículas seminales.
- pT4: Se define cuando la lesión invade estructuras adyacentes como vesículas seminales, esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y/o pared pélvica.

1.4.6 Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para estadificación grupal

1.4.6.1 Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico es producido por células de la glándula prostática, determinado por niveles séricos. El resultado se reporta en nanogramos por mililitro. A mayor valor, mayor riesgo de diagnóstico y mortalidad. En general niveles de PSA por debajo de 10 ng/ml se considera bajo, 10 a 20 ng/ml intermedio y >20 ng/ml alto. Valores séricos mayores a 100 ng/ml sin evidencia de lesiones clínicas metastásica se asocian a una sobrevida más pobre.

1.4.6.2 Puntaje de Gleason

La agrupación de grado está determinado por patrones histológicos de células carcinomatosas en secciones teñidas con hematoxilina y eosina. Ya comentadas previamente, estas clasificaciones son para determinar la agresividad del carcinoma. (Bul 2011)

1.5 Pronóstico

Los factores pronósticos más importantes incluyen el grado de Gleason, la extensión del volumen tumoral, presencia de penetración a márgenes positivos en el momento de la prostatectomía. (Egger 2011)

El puntaje de Evaluación de Riesgo de Cáncer de Próstata (CAPRA) realiza un cálculo predictor pronóstico con estos parámetros:

- Niveles de APE
- Puntaje de Gleason
- Porcentaje de márgenes positivos para cáncer
- Estadio clínico del tumor
- Edad al diagnóstico

1.5.1 Marcadores moleculares pronósticos

Una serie de marcadores moleculares, han determinado el pronóstico de pacientes bajo tratamiento localizado y metastásico. Cambios genéticos asociados a pronóstico pobre incluyen los siguientes. (Market 2011)

- Pérdida de una o dos copias del gen supresor tumoral PTEN
- Fusión de cromosoma TMPRSS2-ERG
- Mutación p53

- Sobreexpresión MYC

Asociaciones moleculares también reportadas son productos del gen RB, BCL2, catepsina-D y CDH1, entre otros, disminución de la expresión p27. (Market, 2011)

1.6 Presentación clínica

1.6.1 Historia clínica

La mayoría del cáncer de próstata son identificados en pacientes asintomáticos. El diagnóstico en estos casos está basado en anomalías en los exámenes de escrutinio de antígeno prostático específico o hallazgos en el examen físico rectal. En algunos casos puede ser un hallazgo incidental en una resección transuretral para manejo de síntomas obstructivos. (Bul,2011)

1.6.2 Síntomas de enfermedad local

Los síntomas de enfermedad local son comúnmente problemas en la evacuación urinaria como síntomas de retención, dolor de espalda, hematuria. Sin embargo, si los síntomas están presentes no se puede limitar la sospecha clínica carcinoma de próstata, deben de considerar hiperplasia prostática benigna. (Bul,2011)

1.6.2 Síntomas de enfermedad avanzada

La enfermedad avanzada es resultado de una combinación de diseminación linfática, hematogena y por contigüidad. Las manifestaciones óseas son muy comunes, ya que el cáncer de próstata tiene predilección para metastatizar a hueso. (Bul,2011)

Las manifestaciones de enfermedad prostática avanzada son:

- Pérdida de peso y apetito
- Anemia
- Dolor óseo, con o sin fractura patológica
- Déficit neurológico por compresión de medula espinal
- Dolor y edema de extremidades inferior secundario a obstrucción venosa y linfática por metástasis ganglionar.

1.6.3 Exploración física

No permite diferenciar cáncer prostático de otra patología benigna, hallazgos sugestivos de enfermedad avanzada son los siguientes. (Wolf 2011):

- Caquexia
- Dolor óseo
- Linfedema y trombosis de extremidades inferiores
- Adenopatía
- Globo vesical por obstrucción

Exploración física, incluye determinar el tono del esfínter anal para poder descartar compresión medular.

1.6.3.1 Tacto rectal

La exploración digital recta es operador dependiente, un nódulo sospechoso de malignidad al tacto requiere de evaluación. Hallazgos como asimetría, diferencia de texturas, abultamientos son pistas importantes que deben considerarse junto con niveles séricos de PSA. Un cambio de textura en exploraciones seriadas son necesidad de efectuar una biopsia. (Wolf,2011)

1.6.4 Diagnósticos diferenciales

Dentro de los diagnósticos diferenciales considerados propiamente de la glándula prostática son:

- Prostatitis bacteriana aguda
- Absceso prostático
- Hiperplasia prostática benigna
- Prostatitis no bacteriana
- Tuberculosis genitourinaria

Los diagnósticos diferenciales de enfermedad prostática avanzada a considerar son enfermedad de Paget por hallazgos radiológicos de metástasis óseas, fracturas por desmineralización secundario a la terapia de privación hormonal. Diagnósticos diferenciales de patología maligna son carcinoma de células transicionales, sarcoma de próstata, estos cobran relevancia en pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica. (Mustafa,2016)

1.7 Detección oportuna

La mayoría de los cánceres de próstata son identificados en pacientes asintomáticos. El tacto rectal y la evaluación sérica de antígeno prostático específico son las herramientas diagnósticas actuales para el escrutinio. En México, el comportamiento histórico de la mortalidad por cáncer ha tenido una tendencia ascendente. Desde 1999, las cifras ya se consideraban alarmantes, se reportaban 53.6 muertes por cada 100 mil habitantes. De acuerdo con los datos publicados en 2007 por INEGI, el cáncer continuaba ocupando el segundo lugar como causa de muerte en el

país, por debajo de la diabetes mellitus y por encima de las enfermedades isquémicas del corazón. La detección oportuna en México es deficiente 80% de los pacientes ya cuentan con enfermedad a distancia al diagnóstico, fenómeno que es todo lo contrario en otras naciones desarrolladas donde 80% corresponde con enfermedad localizada. (Rizo 2015)

1.7.1 Detección oportuna lineamiento de la Sociedad Americana de Cáncer

De acuerdo a las guías de la Sociedad Americana de Cáncer, el escrutinio se debe iniciar a los 50 años, 40 a 45 años para pacientes afroamericanos con antecedente de cáncer prostático en familiares de primer grado antes de los 65 años.

Si los niveles séricos se encuentran menores a 2.5 ng/ml se debe solicitar una segunda toma cada 2 años, pacientes con niveles límites o mayor a 2.5ng/ml. (Wolf 2010)

1.7.2 Detección oportuna lineamiento de la Red Nacional para la compresión del Cáncer

La NCCN recomienda una evaluación de base, que incluya historial clínico, exploración física que incluya los siguientes rubros. (NCCN 2017):

- Historia familiar
- Medicamentos
- Historial de enfermedad prostática, estudios de escrutinio previos
- Raza
- Antecedente mutacional de BRC1/2

En pacientes entre 45-75 años de edad, las evaluaciones subsecuentes se basan en de acuerdos a lo siguiente. (NCCN 2017):

- PSA <1ng/ml, tacto rectal normal: Repetir prueba 2-4 años
- PSA 1-3 n/mL, tacto rectal normal: Repetir prueba 1-2 años
- PSA>3mg/mL tacto rectal sospechoso: Evaluar con biopsia

1.7.3 Asociación americana de urología

La asociación americana de urología recomienda parámetros similares de edad, brindar orientación al paciente masculino entre los 55 a los 69 años de edad. No recomienda hacer pruebas de escrutinio en los grupos siguientes de edad. (Qaseem 2013)

- Varones de 40 años o menos
- Varones entre los 40 a 54 años con riesgo bajo
- Varones mayores de 70 años o mas
- Varones con esperanza de vida menores de 10-15 años

1.7.4 Antígeno Prostático Específico

El antígeno prostático específico es una glicoproteína sintetizada por células del tejido prostático, su principal función es disolver el coagulo seminal. En los inicios de la evaluación del antígeno sérico, se creía que los niveles normales eran alrededor de los 4ng/mL. Actualmente se sabe que ningún nivel garantiza estar libre de enfermedad. Cuando los niveles de PSA son de 1ng/mL se puede detectar cáncer de próstata en el 8% de los pacientes. Con niveles de 4-10 ng/mL, las probabilidades son del 25%, siendo mayor a 10 ng/mL mucho más alto. (Bul,2011)

1.7.5 Velocidad del PSA

La velocidad del PSA es la evaluación del ritmo de cambio de concentración de PSA de un paciente con el tiempo. Para ser calculada es necesario tres muestras consecutivas de PSA en un periodo de 18- 24 meses de acuerdo a la NCCN los siguientes niveles son sospechosos de cáncer de próstata.

- Velocidad de PSA de 0.35 ng/mL/y, cuando el PSA es ≤ 2.5 ng/mL
- Velocidad de PSA de 0.75 ng/mL/y, cuando el PSA es 4-10 ng/mL

1.7.6 PSA libre y unido a proteínas

La evaluación de PSA libre y unido a proteínas, ayuda a diferenciar elevaciones por cáncer prostático de hiperplasia prostática benigna. Utilizado generalmente como valor adicional para determinar toma de biopsia en pacientes con niveles de 4-10 ng/mL.

1.8 Biopsia prostática

Indicado en pacientes que presentan niveles elevados de PSA o hallazgos anormales en la exploración física transrectal. La forma estandarizada de la toma de biopsia consiste en 6 muestras en un patrón sextante, puede suplementarse con 2 muestras laterales de cada lóbulo, inclusive 6 o 12 laterales. (Lu-Yao 2014)

1.8.1 Hallazgos histológicos

La evaluación de la arquitectura del tejido prostática es representada por el puntaje de Gleason, sin embargo, no es el único cambio histológico otros hallazgos como cambios en la morfología nuclear, ploidia de DNA, diferenciación neuroendócrina y vascularidad pueden observarse teniendo un significado pronóstico. (Lu Yao,2014)

1.8.2 Puntaje de Gleason

- 2 a 6: Cáncer con escasa agresividad, crecimiento lento
- 7: Cáncer con agresividad intermedia
- 8 a 10: Cáncer de alta agresividad y peor pronóstico

El procedimiento consiste en tomar dos muestras de la biopsia y asignar un número del 1 al 5. 1 corresponde un tumor bien diferenciado y 5 escasamente diferenciado

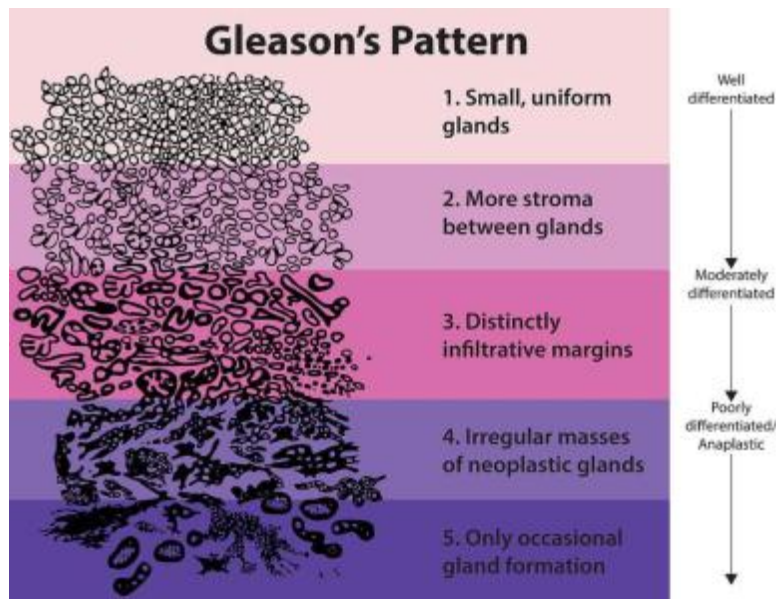


Imagen 2 (Lu, Yao, 2014)

1.8.3 Grupos de riesgo D'Amico

La clasificación por grupos de riesgo D'Amico tiene como objetivo evaluar la falla a tratamiento a 5 años en base a factores clínicos.

- Bajo riesgo:
 - Puntaje de Gleason <6
 - PSA <10ng/ml
 - Estadio clínico T1c o 2^a
- Medio riesgo:
 - Puntaje de Gleason 7 o
 - PSA 10-20ng/ml
 - Estadio clínico T2b
- Alto riesgo
 - Puntaje de Gleason >8
 - PSA 20 ng/ml
 - Estadio clínico T2c o T3

1.9 Principios de imagen

Los principales métodos de imagen actuales con la resonancia magnética, en secuencias T2, espectroscopía, resonancia magnética contrastada. La resonancia magnética y la tomografía son

métodos insensibles para la detección de afección ganglionar, ya que estos se basan en la evaluación morfológica y dimensiones, sin embargo, en pacientes de alto riesgo las adenopatías son indicativas de procesos metastásicos. (Eggerer 2011)

Para la categoría M el gammagrama en modalidad rastreo óseo corporal total con Tc99m-MDP (Metil difosfonato), permite identificar metástasis en pacientes de alto riesgo típicamente definido por un APE >10ng/ml. Se encuentran emergiendo nuevos métodos de imagen para tomografía por emisión de positrones, entre estos el PET/CT con NaF (fluoruro de sodio), PSMA este con la cualidad de ser altamente sensible a lesiones ganglionares y óseas. Entre otros radiofármacos se encuentra F-18 colina, F-18 FACBC. (Eggerer 2011)

Los métodos de imagen son utilizados para detectar y caracterizar enfermedad, seleccionar tratamiento y guiar cambios. Las técnicas de imagen pueden ser utilizadas con fines de evaluación anatómica (radiografías, ultrasonido, CT o RMI) o funcional (PET/CT, RM funcional, espectroscopía, rastreo óseo, SPECT/CT).

1.9.1 Radiografía

Puede ser utilizado para evaluar regiones asintomáticas, sin embargo, no detecta lesiones hasta que el 50% del contenido mineral es ganado o perdido. (Li 2017)

1.9.2 Ultrasonido

El ultrasonido utiliza ondas de sonido de alta frecuencia para obtener imágenes de pequeñas regiones del cuerpo. El ultrasonido endorectal se utiliza para guiar toma de biopsias prostáticas,

puede ser considerada en pacientes con sospecha de recurrencia después de prostatectomía radical. Técnicas avanzadas permiten diferenciar entre prostatitis de una neoplasia. (Li,2017)

1.9.3 Gammagrama óseo

Consiste en la evaluación de lesiones con recambio óseo activo utilizando metildifosfonatos marcados con ^{99m}Tc , permite obtener imágenes planares o tridimensiones utilizando técnica de imagen SPECT/CT. Sitios con aumento del recambio osteoblástico pueden indicar metástasis. La enfermedad ósea metastásica permite ser diagnosticada evaluando parámetros funcionales correlacionados con evaluación anatómica. Nuevas tecnologías utilizando ^{18}F -NAF para PET/CT han mostrado tener mayor sensibilidad por la mayor resolución espacial detectada. (Lawal 2017)

1.9.4 Tomografía computada

Provee información anatómica detallada, permitiendo detectar enfermedad extracapsular, enfermedad metastásica ganglionar, o enfermedad visceral. No es suficiente para evaluar la glándula prostática. Su principal aplicación es en la estadificación inicial T3 o T4, ya sea utilizando contraste oral o intravenoso. (Li, 2017, Lawal,2017).

1.9.5 Resonancia Magnética

Las ventajas de la resonancia magnética incluyen contraste y caracterización de tejidos blandos, adquisición de imágenes multiparamétricas, capacidad de imagen planar y métodos de

evaluación funcional por métodos computarizados. Los métodos estandarizados de imagen permiten la evaluación de la enfermedad locoregional. (Boorjian,2007)

1.9.6 Tomografía por emisión de positrones/ Tomografía computada

El PET/CT utilizando C-11 permite identificar sitios de enfermedad metastásica, en pacientes con recurrencia bioquímica después del fallo al tratamiento primario. Normalmente el PET/CT en el paciente oncológico es utilizado con ^{18}F -FDG en ciertos escenarios clínicos, sin embargo no debe ser utilizado en el paciente con cáncer de próstata, el principal metabolismo del cáncer de próstata es a base de ácidos grasos y fructosa. (Lu-yao, Jadvar, 2011)

En términos de metástasis ganglionar ^{68}Ga -PSMA PET/CT ha mostrado mejores resultados que métodos de imagen convencional. Comparado con solo CT en un meta análisis por Hovel, se reportó una sensibilidad y especificidad de 42% y 82% respectivamente. En contraste un estudio Alemán reporto sensibilidad del 66% y especificidad del 99% para PSMA PET/CT. La media de detección por tamaño ganglionar fue de 8.3mm para PET/CT, comparado con tamaños de 13.0 mm para tomografía computada o resonancia magnética. Inhibidores del PSMA también ha mostrado una habilidad superior para detectar metástasis óseas, cuando no son vistas con Tc99m-MDP o se tiene duda si corresponde con enfermedad osteodegenerativa o metástasis. Pyka, reportó sensibilidad y especificidad con 86.7% y 60.8 utilizando MDP en gammagrafía,

comparado con 98.7% y 88.2% PSMA PET/CT. Las variaciones en sensibilidad y especificidad para detección de enfermedad con PSMA tiene una estrecha relación con los niveles séricos de APS (antígeno prostático específico) logrando detectar enfermedad con valores séricos tan bajos como 0.2-<0.5(ng/ml) con sensibilidad y especificidad de 58%, 57.9% y alcanzando 95% y 96.8% cuando hay valores mayores a 2 (ng/ml). (Sathianathen, 2017) La evidencia bibliográfica es superior acerca los grandes beneficios de PSMA, toda corresponde con el uso para equipos PET/CT utilizando como radionúclido ⁶⁸Galio, equipos de alto costo que no están presentes en todas las unidades de medicina nuclear, por lo cual se busca utilizar radiofármacos con marcados con Tc^{99m} unidos a PSMA para equipos SPECT/CT que son mayormente disponibles. Radiofármacos marcados con ⁶⁸Ga no se encuentran dentro de los lineamientos de la NCCN de EUA, al no encontrarse autorizado por FDA. Pero en Europa existen extensos grupos de pacientes que ya se están beneficiando de este método de imagen.

1.9.7Criterios de selección para estudios de imagen

1.9.7.1 Rastreo óseo

- T1 y PSA>20ng/mL
- T2 y PSA >10 ng/mL
- Puntaje de Gleason >8
- T3, T4
- Síntomas de enfermedad ósea
- Elevación de PSA en más de 2 determinaciones en un paciente con niveles indetectables de PSA

- Evaluación de respuesta a tratamiento

1.9.7.2 Tomografía computada

- T3, T4
- T1-T2 y nomograma indicando probabilidad de enfermedad ganglionar en > 10%
- Elevación de PSA en más de 2 determinaciones en un paciente con niveles indetectables de PSA
- Evaluación de respuesta a tratamiento

1.9.7.3 Resonancia Magnética

- T3, T4
- T1-T2 y nomograma indicando probabilidad de enfermedad ganglionar en > 10%
- Elevación de PSA en más de 2 determinaciones en un paciente con niveles indetectables de PSA

1.9.7.4 Radiografía simple

- Elevación de PSA en más de 2 determinaciones en un paciente con niveles indetectables de PSA

1.9.7.5 Ultrasonido transrectal

- Elevación de PSA en más de 2 determinaciones en un paciente con niveles indetectables de PSA

1.9.8.6 PET/CT

- Elevación de PSA en más de 2 determinaciones en un paciente con niveles indetectables de PSA
- Estadificación inicial
- Evaluación de respuesta a tratamiento

Los datos retrospectivos quirúrgicos sugieren que los pacientes que presentan enfermedad en estadio temprano (T2a o inferior), aquellos con valores de PSA menores de 10 y aquellos con un puntaje de Gleason de 6 o menos tienen un riesgo bajo de enfermedad no limitada al órgano. La presencia de niveles de PSA superiores a 10 ng / ml, histología de alto grado (índice de Gleason ≥ 7) o hallazgos físicos que sugieren enfermedad en estadio T3 pueden justificar algunos estudios de imagen para la estadificación.

Para la estadificación T, la RM es más precisa que la TAC. Desafortunadamente, una tasa de imprecisión significativamente alta limita el valor de ambas pruebas. Por ejemplo, si la prueba sugiere una enfermedad extracapsular pero la tasa de falsos positivos es de alrededor del 30%, a muchos hombres se les puede aconsejar incorrectamente que eviten la prostatectomía.

Para la estadificación M, típicamente se usa la gammagrafía ósea con tecnecio-99m (^{99m}Tc). Rara vez está indicado a menos que el PSA esté por encima de 10 o 20 ng / ml, sin embargo, debido a que la probabilidad de encontrar metástasis es muy baja. Obtener un escaneo óseo basal para ayudar a evaluar las pruebas futuras tiene poco sentido.

El trabajo continuo con tomografía por emisión de positrones con 11C-colina (PET) está actualmente indicado en las guías de NCCN. En un estudio de 31 pacientes sometidos a reestadificación del cáncer de próstata, un protocolo PET / RM con 11C-colina detectó significativamente más recidivas (12 pacientes), particularmente pequeñas recidivas locales, que la obtención de imágenes duales con PET y tomografía computarizada (PET / CT). (Lu-Yao,2014)

1.9.8 ^{Tc99m}-iPSMA SPECT/CT SPECT o tomografía computarizada de emisión de fotón único (en inglés single photon emission computed tomography).

El iPSMA consiste en una molécula con propiedades de un ligando inhibidor dirigido a PSMA. (Eber 2017) Como se había descrito previamente el PSMA es una glucopeptidasa sobre expresada predominantemente en el cáncer de próstata. Esta ampliamente estudiado el marcaje con ⁶⁸Ga. Sin embargo, el ^{Tc99m} sigue siendo el radionúclido mayormente disponible con fines para imagen diagnóstico, estando al alcance de todos los servicios de medicina nuclear.

Estudios in vitro e in vivo han mostrado alta estabilidad del radiofármaco en suero humano, reconocimiento adecuado hacia PSMA, alta concentración tumoral y adecuado aclaramiento sanguíneo y principal eliminación renal. Estudios preliminares muestran gran habilidad para detectar metástasis del carcinoma de próstata. (Ferro, 2017) En un estudio realizado en Asia por

Heng-Chuan Su, demostraron la aplicación en pacientes con recurrencia bioquímica comparando SPECT/CT, MRI y rastreo óseo con Tc^{99m}-MDP , reportaron mayor sensibilidad con el uso de Tc^{99m}-EDDA/HYNIC-iPSMA en pacientes con niveles séricos de PSA inclusive llegando a ser tan bajos como <1ng/ml. (Su,2017, Vallabhajosula 2014)

Otra propiedad que se le ha demostrado, es su aplicación para estadificación inicial, en un estudio Alemán analizaron 25 pacientes con SPECT/CT positivo para enfermedad local y metástasis ganglionar. Ellos encontraron 24 glándulas prostáticas positivas y 1 negativa, sensibilidades de 97% para detectar tumor primario, respecto a enfermedad ganglionar 312 de los reportados negativos por patología, no demostraron concentración sin falsos negativos, resultando en especificidad de 100%. Como objetivo secundario también encontraron que los pacientes con niveles de PSA>10ng/mL o más mostraban significativamente más metástasis, así como aquellos con puntajes de Gleason >8. Sin embargo de los hallazgos más importantes en este estudio fue que el total de concentración del trazador en el tumor primario es un predictor de metástasis ganglionar y ósea con una sensibilidad del 82% y especificidad del 76% pudiendo ser usado para identificar a pacientes con alto riesgo de involucro óseo o ganglionar y determinar grupos de riesgo y estrategias terapéuticas. (Schmidkonz C 2018)

Otro estudio también realizan por Schmidkonz utilizando Tc^{99m}-MIP-iPSMA, estudiaron lesiones positivas en 225 pacientes con cáncer de próstata que presentaron recurrencia bioquímica, basado en su seguimiento clínico y recomendaciones interdisciplinarias el 74% de los pacientes requirió modificaciones en su tratamiento, que consistieron en ajuste de terapia de privación androgénica, cirugía, quimioterapia entre otros, aunque el estudio no fue concluyente el

SPECT/CT con Tc^{99m}-MIP-iPSMA fue factor altamente influyente en la modificación terapéutica de pacientes con cáncer prostático. (Schmidkonz C 2017)

La biocinética del radiotrazador Tc^{99m}-EDDA/HYNIC-iPSMA de acuerdo en un estudio realizado por Santos, demostró que los órganos que reciben mayor dosis absorbida fueron glándulas salivales (9.69mSv) hígado (10.70mSv), glándulas lagrimales (11.69 mSv) y riñones (28.80mSv). Las dosis absorbidas son equitativamente comparables con otros radiofármacos utilizados con Tc^{99m}. (Santos 2017)

El Tc^{99m}-iPSMA ha demostrado una adecuada concentración en tejido tumoral positivo. La gammagrafía con Tc^{99m}-EDDA/HYNIC-iPSMA presenta una sensibilidad del 78.3- 92% según las series. (Lawal. Una excelente relación tumor fondo 6.91 hueso/fondo, 6.90 próstata /fondo, 10.8 invasión linfática/ fondo. Con dosis efectivas totales 4.62⁰³ (mSv/MBq). (Cuevas 2017) Así como dosimetrías muy bajas principalmente por el radionúclido empleado, este agente mejora el diagnóstico, estadificación y monitorización terapéutica subsecuente en pacientes con cáncer de próstata, la alta prevalencia de cáncer de próstata motiva a la necesidad de un estudio, de fácil síntesis, teniendo la mayor disponibilidad de equipos SPECT/CT los inhibidores de PSMA marcados con Tc^{99m} están demostrando gran aplicabilidad en la actualidad. (Xiaoping Xu 2017, Schmidkonz C2017)

1.10 Estadificación de la American Joint Committee on Cancer: AJCC

Definición de tumor primario (T).

1.10.1 Categoría clínica T (cT)

TX Tumor primario no puede ser evaluado

T0 Sin evidencia de tumor primario

T1 Clínicamente inaparente tumor no palpable

T1a Tumor incidental por hallazgo histológico 5% o menos del tejido resecado

T1b Tumor incidental histológicamente en más del 5% de tejido resecado

T1c Tumor identificado por biopsia por aguja en uno o ambos lóbulos, pero no palpable

T2 Tumor palpable y confinado a la próstata

T2a Tumor involucra la mitad de un lado o menos

T2b Tumor involucra más de la mitad de un solo lado pero no ambos

T2c Tumor involucra más de la mitad pero no ambos lados

T3 Tumor extraprostático no fijo y no invade estructuras adyacentes

T3a Extensión extraprostática unilateral o bilateral

T3b Tumor invade vesicular seminales

T4 Tumor fijo o invade estructuras adyacentes otras que vesículas seminales, como esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores, o pared pélvica

1.10.2 Definición de enfermedad ganglionar regional (N)

NX Nódulos regionales no evaluados

N0 Nódulos regionales no positivos

N1 Nódulos regionales metastásicos

1.10.3 Enfermedad metastásica (M)

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Enfermedad metastásica

M1a Nódulos linfáticos no regionales

M1b Huesos

M1c Otro sitio que no sea enfermedad ósea

1.10.4 Tratamiento

1.10.4.1 Consideraciones iniciales

El tratamiento inicial debe ser planeado considerando los siguientes puntos.

- Severidad del cáncer
- Preferencias del paciente
- Esperanza de vida
- Pretratamiento inicial y síntomas genitourinarios
- Expectativas funcionales post tratamientos
- Potencialidad para tratamiento curativo

Las modalidades de tratamiento estandarizado incluyen lo siguiente:

- Vigilancia activa

- Prostatectomía radical
- Radioterapia
- Hormonoterapia
- Cirugía

Para enfermedad prostática localmente avanzada, la radioterapia junto con ablación androgénica esta generalmente recomendada, aunque la prostatectomía radical puede ser una alternativa. La enfermedad metastásica es raramente curable, el tratamiento en estos casos se limita a tratamiento paliativo. (Lu-Yao,2014)

1.10.4.2 Cáncer prostático localizado

Las pautas actuales de AUA (2017) consideran que la vigilancia activa, la radioterapia y la prostatectomía radical son opciones de tratamiento aceptables para el cáncer de próstata localizado. Se aconseja que los pacientes sean informados de los beneficios y desventajas de las intervenciones más comúnmente aceptadas.

Sin embargo, las pautas de AUA enfatizan que el tratamiento de alto riesgo nunca se debe administrar a pacientes de bajo riesgo. La terapia hormonal de primera línea rara vez se indica en pacientes con cáncer de próstata localizado. (Lu-Yao 2014)

1.10.4.2.1 Enfermedad con riesgo intermedio

En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, las opciones de tratamiento apropiadas incluyen vigilancia activa, braquiterapia de próstata intersticial, radioterapia de haz externo y prostatectomía radical. La crioterapia también debe discutirse. El tratamiento debe basarse en parte en las preferencias del paciente y su estado funcional. Un paciente que elige radioterapia de haz externo convencional puede haber mejorado la supervivencia combinándolo con 6 meses de terapia hormonal. (Boorjian,2007)

1.10.4.2.2 Vigilancia activa

La vigilancia activa se recomienda cada vez más para hombres con enfermedad de muy bajo riesgo (es decir, T1c, 2 o menos núcleos de biopsia positivos, ningún núcleo con > 50% involucrado, Gleason 3 + 3 / grado grupo 1, y una densidad de PSA <0.15 ng / mL / g) o enfermedad de bajo riesgo (enfermedad T1-2a, un puntaje de Gleason de 2-6 y un nivel de PSA por debajo de 10 ng /mL.) La Red Nacional para la Compresión del Cáncer señala que la vigilancia activa es generalmente apropiada para hombres con cáncer de próstata de muy bajo riesgo y bajo riesgo que tienen una esperanza de vida de 10 años o más.

La progresión de la enfermedad local puede estar indicada por un aumento en el volumen del tumor o cambios en el puntaje de Gleason. También se están utilizando tiempos de duplicación de PSA, aunque algunos estudios han cuestionado su confiabilidad para este propósito.

Las recomendaciones actuales de NCCN para la vigilancia activa (basadas en evidencia de nivel inferior) incluyen las siguientes:

- PSA no más de cada 6 meses a menos que esté clínicamente indicado
- Exploración digital rectal no más de 12 meses a menos que esté clínicamente indicado

1.10.4.2.3 Radioterapia externa y Braquiterapia

La radioterapia también ofrece el potencial para el tratamiento curativo del cáncer de próstata localizado. Puede administrarse en forma de radioterapia de haz externo (EBRT) o braquiterapia (es decir, la inserción de semillas radioactivas en la glándula prostática). Las técnicas de EBRT incluyen radioterapia con forma tridimensional (3D-CRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Se está utilizando una terapia de dosis más alta usando guía estereotáctica a pesar de la falta de datos sobre la supervivencia a largo plazo o las tasas de complicaciones. (D'Amico V,2008)

Las complicaciones de EBRT incluyen cistitis, proctitis, enteritis, impotencia, retención urinaria e incontinencia. Las tasas dependen de la dosis total y la técnica utilizada. (Ravizzin,2017)

1.10.4.2.4 Radioterapia más terapia de privación androgénica

La ablación androgénica ha demostrado mejorar la supervivencia en hombres con enfermedad localizada que son tratados con radiación externa de ADT en hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio.

Pisansky y sus colegas encontraron que la tasa de supervivencia específica a la enfermedad a 10 años en el estudio fue del 95% en el grupo de tratamiento de 8 semanas y del 96% en el grupo de tratamiento de 28 semanas. Las tasas de supervivencia sin enfermedad a 10 años en los grupos de 8 y 28 semanas fueron del 24% y 23%, respectivamente, y las incidencias acumuladas a los 10 años de recaída clínica y bioquímica fueron del 57% y 60%, respectivamente. (D'Amico, 2008)

1.10.4.3 Enfermedad no confinada a órgano

Cuando los estudios de imagen proporcionan evidencia clara de enfermedad no limitada al órgano (p. Ej., Vesícula seminal o afectación periprostática), los tratamientos ofrecidos pueden variar. Por lo general, se trata de una combinación de modalidades. (D,Amico,2008)

La supervivencia de los hombres con cáncer de próstata localmente avanzado (T3-4N0M0) mejora al combinar la radiación externa con la ablación de andrógenos durante 6 meses. Si se

utiliza la braquiterapia, a menudo se combina con EBRT y ADT, aunque también faltan estudios que demuestren un mejor resultado con la radiación combinada. Debido a la naturaleza agresiva de estos tumores, la vigilancia activa es una opción solo en pacientes altamente seleccionados con una esperanza de vida de menos de 5 años. (D,Amico, 2008)

1.10.4.3.1 Prostatectomía radical

Sin embargo, para los pacientes con enfermedad T3a, las pautas actuales de la National Comprehensive Cancer Network recomiendan la prostatectomía radical más la disección de los ganglios linfáticos pélvicos como una opción para la terapia inicial.

La prostatectomía radical seguida de radiación adyuvante también es una opción, pero la tasa de efectos adversos con este enfoque es mayor que con la radioterapia externa y la terapia hormonal. Además, faltan pruebas sobre si ofrece una supervivencia comparable a la radioterapia y la terapia hormonal. (Bul,2011)

La terapia hormonal neoadyuvante se ha utilizado para reducir clínicamente a los pacientes antes de la cirugía; sin embargo, todos los estudios aleatorizados hasta la fecha no han demostrado un beneficio significativo en la recidiva o supervivencia de la enfermedad. (Bul,2011)

1.10.4.3.2 Ablación androgénica

La ablación androgénica comúnmente comienza varios meses antes de que se inicie la radiación y continúa durante varios meses o años después. Sin embargo, la secuencia óptima del bloqueo de andrógenos y la radioterapia sigue sin estar clara. Hasta ahora, los mejores resultados se han producido con 3 años de tratamiento, pero esos estudios se realizaron cuando se usaron dosis más bajas de radiación sin las técnicas de IMRT. Se necesitarían estudios adicionales usando dosis más altas de radiación para determinar si se produciría el mismo beneficio. (Market,2011)

1.10.4.4 Manejo de enfermedad metastásica avanzada

Un aumento del PSA después de la prostatectomía radical a más de 0,2 ng / ml o tres aumentos consecutivos del PSA después de la radioterapia son pruebas de progresión inminente de la enfermedad. No todos los hombres que tienen un PSA en aumento desarrollarán metástasis, y por esa razón no todos los hombres requieren tratamiento. El riesgo de metástasis y muerte depende del puntaje de Gleason del paciente, el tiempo transcurrido entre el nadir de PSA y el inicio del aumento del PSA, y el tiempo de duplicación del PSA. (Anthony,2009)

Los pacientes que tienen falla del PSA (bioquímico) después de la prostatectomía radical y no tienen evidencia de enfermedad metastásica tienen las opciones de espera vigilante, radioterapia o ablación hormonal como terapia de rescate. Del mismo modo, los pacientes que tienen insuficiencia de PSA después de la radioterapia tienen las siguientes opciones. (Anthony,2009):

- Espera vigilante
- Braquiterapia
- Prostatectomía
- Cistoprostatectomía
- Crioterapia
- Ablación hormonal

La guía NCCN 2017 y la guía de la Asociación Europea de Urología 2011 brindan recomendaciones para tratar pacientes con cáncer de próstata avanzado en quienes la terapia local ha fallado. (Bul 2011)

Las opciones terapéuticas incluyen lo siguiente:

- Agonistas de LHRH: disponibles en depósitos de 1 mes, 3 meses, 6 meses y una vez al año.
- Antagonista de LHRH: disponible en un depósito de 1 mes
- Bloqueo completo de andrógenos: agonista o antagonista de LHRH con un antiandrógeno oral
- Monoterapia antiandrógeno no esteroide
- Orquiectomía bilateral

Un equilibrio entre el control de la enfermedad y la minimización de la toxicidad y la intolerancia del tratamiento es difícil de mantener. El bloqueo de andrógenos, si bien puede limitar la progresión de la enfermedad y reducir la obstrucción de la salida urinaria, produce una serie de efectos adversos. La terapia hormonal intermitente, que se ha estudiado en hombres con enfermedad no metastásica, permite a algunos hombres minimizar sus efectos adversos sin afectar la supervivencia general, a pesar de que la mortalidad por cáncer de próstata es ligeramente más alta.

Una indicación para una orquiectomía bilateral inmediata es la compresión de la médula espinal, ya que evita la posible respuesta de inflamación que puede ocurrir durante las primeras 3 semanas de tratamiento con un agonista de LHRH.

2. Justificación

Como se describió previamente el PSMA es una glucopeptidasa sobreexpresada predominantemente en el cáncer de próstata. Esta ampliamente estudiado el marcaje de PSMA con ^{68}Ga . Sin embargo el $\text{Tc}^{99\text{m}}$, sigue siendo el radionúclido con mayor disponibilidad, estando al alcance de muchos servicios de medicina nuclear que no cuentan con equipos PET/CT. La disponibilidad de dos equipo híbrido SPECT/CT en el servicio de medicina nuclear del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI aumentara el diagnóstico y la estadificación temprana y en caso de ser necesario la reestadificación de nuestros pacientes con cáncer de próstata. La gammagrafía con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -iPSMA es una herramienta útil en el diagnóstico de enfermedad a distancia y monitoreo de la efectividad terapéutica y seguimiento. Ofrece información sobre la extensión de la enfermedad. Esta información es fundamental para la planificación de tratamiento con fines curativos.

La gammagrafía con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA presenta una sensibilidad del 78.3- 92% según las series. (Lawal) Una excelente relación tumor fondo 6.91 hueso/fondo, 6.90 próstata /fondo, 10.8 invasión linfática/ fondo. Con dosis efectivas totales 4.62^{03} (mSv/MBq). (Cuevas) Las técnicas de imagen hibrida SPECT/CT y la utilización de radioligandos dirigidos a proteínas sobreexpresadas en cáncer de próstata son una técnica diagnóstica novedosa que, según los estudios, presenta una importante ventaja, en la evaluación del paciente no teniendo que limitar el estudio de la patología a la evaluación morfológica o afección de tejido óseo con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -MDP. Esto es fundamentalmente al mecanismo de localización intracelular del radioligando.

$\text{Tc}^{99\text{m}}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA ha mostrado resultados eficientes y ser un radiotrazador muy seguro, demostrado por publicaciones a nivel internacional como a nivel nacional por el Laboratorio

Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (Lanider) que forma parte del programa de Laboratorios Nacionales CONACyT, cuya institución sede es el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. (ININ)

El Lanider cuenta con una Planta de Producción de Radiofármacos (PPR), que es la única instalación en el país dedicada a la investigación y producción de radiofármacos diagnósticos (SPECT) y terapéuticos. La PPR cuenta con certificación de buenas prácticas de fabricación (GMP) emitido por la Cofepris e ISO-9001:2008. Actualmente esta institución distribuye 104 diferentes productos a diferentes centros de medicina nuclear de México y Centro América.

Instituciones como el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y unidades médicas de medicina nuclear del medio privado de Ciudad de México ya cuentan con experiencia realizando estudios con este radiotrazador. Cabe mencionar que Tc^{99m} -EDDA/HYNIC-iPSMA no está en el cuadro básico del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) y el Tc^{99m} -MDP se utiliza en el protocolo del cáncer de próstata del IMSS desde hace varios años conforme a las recomendaciones internacionales de manera segura y eficiente.

En relación a la protección radiológica este servicio cuenta con la regulación nacional que permite el uso de material radiactivo y se encuentra supervisado por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias del gobierno federal, además del uso correcto y ético de material radiactivo sin rebasar los niveles de exposición a nivel nacional e internacional siempre con la norma de protección radiológica de ALARA “As Low As Reasonably Achievable” es decir “tan bajo como sea razonablemente alcanzable”.

3. Planteamiento del problema

El cáncer de próstata constituye como la entidad más prevalente por cáncer no pulmonar en la población masculina, a nivel nacional y mundial.

Actualmente los métodos de imagen más útiles son la RM, TAC, US, el PET/CT ocupan un papel secundario, su principal aplicación es para evaluar extensión, respuesta a tratamiento, planeación terapéutica.

En los últimos años el avance en las técnicas diagnósticas en el campo de la imagen híbrida, han revolucionado el diagnóstico y la vigilancia de esta patología. De este modo el PET con PSMA está cobrando gran relevancia al ser un marcador preciso de extensión tumoral, por sobreexpresar este antígeno en las lesiones metastásicas.

Es importante conocer los alcances de la técnica de SPECT/CT con Tc^{99m} -EDDA/HYNIC-iPSMA, sacar el mayor provecho a este método diagnóstico en nuestro medio socioeconómico y poder ofrecer nuestra experiencia a centros que cuentan con infraestructura parecida para poder ofrecer el mejor tratamiento posible para el cáncer de próstata.

A pesar que existe evidencia con el radiotrazador de PET/CT ^{68}Ga -iPSMA de ser seguro y tener una sensibilidad y especificidad $\geq 90\%$ para identificar nuevas lesiones, el uso de SPECT/CT marcando iPSMA no se ha estudiado por los países desarrollados, como institución líder a nivel nacional e internacional podemos contribuir en el uso de nuevos radiotrazadores con condiciones parecidas a las nuestras a nivel nacional e internacional.

4. Pregunta de investigación

¿Cuál fue la sensibilidad y especificidad en la estadificación-reestadificación de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes de riesgo moderado y alto con el uso de Tc^{99m} -EDDA/HYNIC-iPSMA en comparación con Tc^{99m} -MDP?

5. Objetivos

Medir y comparar la sensibilidad y especificidad en la estadificación y reestadificación de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata con Tc^{99m} -EDDA/HYNIC-iPSMA y Tc^{99m} -MDP SPECT/CT.

5.1 Específicos

Cuantificar el número de lesiones vistas con correlación morfología utilizando Tc^{99m} -EDDA/HYNIC-iPSMA SPECT/CT y con Tc^{99m} -MDP SPECT/CT

Determinar la sensibilidad y especificidad del método híbrido en relación a estadificación y reestadificación de pacientes con cáncer de próstata.

6. Hipótesis

El Tc^{99m}-EDDA/HYNIC-iPSMA incrementaría la sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones metastásicas en pacientes con cáncer de próstata en un 25% en comparación del Tc^{99m}-MDP SPECT/CT.

7. Material y métodos

Se seleccionaron a los pacientes de esta unidad, así como los referidos de los hospitales externos para realizar rastreo corporal con Tc^{99m}-MDP según su indicación clínica en la enfermedad de cáncer de próstata, se recitaron 3 días posteriores para complementar su estudio con Tc^{99m}-EDDA/HYNIC-iPSMA en caso de aceptar y firmar el consentimiento informado y resolver las dudas de su estudio complementario.

7.1 Diseño del estudio: Transversal, observacional, analítico.

7.2 Lugar y periodo

El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. De Julio del 2018 a mayo del 2019.

7.3 Universo de trabajo

Pacientes derechohabientes del IMSS con cáncer de próstata diagnosticado histológicamente de riesgo intermedio desfavorable, alto y muy alto riesgo, que se llevaron a rastreo corporal con Tc^{99m}-MDP y se decidió complementar con TC99M-EDDA/HYNIC-iPSMA. Aproximadamente se reciben 15-25 pacientes semanales para estadificación y reestadificación.

7.4 Tamaño de la muestra

Muestro no probabilístico de casos consecutivos con diagnóstico de cáncer de próstata. Aproximadamente la unidad recibe 15-25 pacientes semanales para estadificación y reestadificación, por presentar niveles séricos PSA >10 ng/ml al diagnóstico de cáncer de próstata.

La muestra fue de 38 pacientes con protocolo completado con material donado por el Instituto Nacional de Investigación Nuclear (ININ).

7.5 Pacientes y métodos

En el estudio se incluyeron a los pacientes a partir de Julio del 2018 en la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, con las siguientes características: cáncer próstata confirmado por histopatología, APE \geq 20 ng/ml (Considerando que pacientes con riesgos Intermedio tenga \geq 20 ng/ml) de riesgo intermedio desfavorable, alto y muy alto riesgo. Que fueron remitidos para estadificación y/o reestadificación de probable enfermedad a distancia.

Tres horas posteriores a administración del radiofármaco, se obtuvieron imágenes en modalidad rastreo corporal total en proyección anterior y posterior usando un equipo Phillips Precedence T16, con un colimador de baja energía doble cabezal, a una velocidad de 10 cm/min, matriz de 128x128, ventana simétrica 20% en 140keV, para corrección de dispersión se centrara uso

ventana de 20% a 119 keV. Se complementó con SPECT-CT de cabeza, cuello, tórax, abdomen de con técnica rotacional de 360 grados, matriz 128x128, ventana de 15% centrado en 140keV con corrección de dispersión, 60 imágenes de 15 segundos “stop and go”, 60. La tomografía se adquirió desde cráneo a tercio proximal de muslo, obteniendo mapa corrección por atenuación con parámetros tomográficos a dosis baja. Reconstrucción SPECT/CT se llevó a cabo con método de (8 iteraciones/ 4 subtipos).

El resto del protocolo se realizó conforme al Manual de procedimientos de Servicio de Medicina Nuclear de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

El estudio fue interpretado por dos médicos nucleares con experiencia de más de 10 años y los resultados fueron entregados en el reporte del estudio solicitado. El médico residente (tesista) fue el encargado de recopilar los datos con supervisión periódica de sus tutores.

7.6 Criterios de selección

7.6.1 Criterios de inclusión

- Adultos
- Pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de próstata con elevación de APE \geq 20 ng/ml (Considerando que pacientes con riesgos Intermedio tenga \geq 20 ng/ml)
- Pacientes con riesgo intermedio desfavorable, alto y muy riesgo alto de enfermedad a distancia.
- Pacientes remitidos al servicio de Medicina Nuclear para estadificación inicial, que cumplan con indicaciones para rastreo óseo con Tc^{99m}-MDP
- Pacientes con consentimiento informado firmado.

7.6.2 Criterios de exclusión

- Pacientes sin indicación para estadificación
- Pacientes con claustrofobia que no toleren posición prolongada solicitada o que no completen el protocolo de pruebas propuesto.
- Pacientes en los que la dosis administrada se haya infiltrado en sitios de administración.

7.6.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que retiren su consentimiento informado o así lo soliciten.
- Pacientes que por alguna razón no completen el estudio.

8. Definición de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN		INDICADORES
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	
Genero	Características que la sociedad establece para cada sexo	Genero informado en historia clínica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino
Edad (cuantitativa continua)	Tiempo que ha vivido una persona, contando en años desde su nacimiento	Años cumplidos al momento de la historia clínica	Años (numérica continua)
Tipo histológico (cualitativa continua)	Clasificación de acuerdo a su histología por Gleason	Consignado en el reporte histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> • 2 a 6: Cáncer con escasa agresividad, crecimiento lento • 7: Cáncer con agresividad intermedia • 8 a 10: Cáncer de alta agresividad y

			peor pronostico
Tamaño tumoral (cualitativa continua)	Tamaño del tumor en cm	Consignado en reporte histopatológico	Cm
Metástasis ganglionares (cualitativa dicotómica)	Numero de ganglios con infiltración tumoral	Consignado en reporte histopatológico	1. Si 2. No
Riesgo por D'Amyco (cualitativo dicotómico)	Estadificación inicial de riesgo por D'Amyco	Consignado en Historia clínica	1. Riesgo bajo 2. Riesgo intermedio 3. Riesgo alto
TNM (cualitativa policotomica)	Clasificación internacional de la American Joint Committe on Cancer	Consignado en la historia clínica	T: 1. T1 2. T2 3. T3 4. T4 N: 1. N0 2. N1 M:

			<p>1. M0</p> <p>2. M1</p>
Rastreo corporal total (cualitativo dicotómico)	Rastreo de cuerpo entero completo posterior a administración de Tc99-iPSMA	Interpretación del estudio planar en el reporte de medicina nuclear	<p>Positivo: Captación focal mayor que el fondo y que no corresponde a la biodistribución fisiológica o variantes de biodistribución del radiofármaco</p> <p>Negativo: Biodistribución del radiofármaco y variantes fisiológicas de captación</p>
SPECT-CT (cualitativa dicotómica)	Estudio híbrido posterior a la administración de Tc99-IPSMA	Interpretación del estudio híbrido en el reporte de Medicina Nuclear	Positivo: Captación focal del radiofármaco correspondiente con

			metástasis ganglionares, locoregionales o metástasis a distancia Negativo: Consignado en el reporte de Medicina Nuclear
Numero de lesiones	Zonas de acumulación anormal del radiotrazador	Interpretación del estudio hibrido en el reporte de Medicina Nuclear donde se contaron el número de concentración focalizada anormal y se compararon entre los dos radiotrazadores.	Numero consecutivo de lesiones identificadas con cada radiotrazador, así como su topografía.

9. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a distribución; la interpretación de estudios paraclínicos se sometió a una evaluación de concordancia con índice Kappa en observadores ciegos e independientes. Se evaluó con tablas de contingencia para comparar datos de sensibilidad y especificidad de los métodos de imágenes planares y tomográficos, prueba de Chi-cuadrada para determinar asociación del número de lesiones detectadas de acuerdo a los grupos de riesgo, además de la prueba no paramétrica de comparación de proporciones (McNemar).

10. Consideraciones éticas

El protocolo de estudio respeto las disposiciones nacionales e internacionales en investigación en salud. En el marco de la Ley General de Salud (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17), los procedimientos que se realizaron representan un mayor al riesgo mínimo. Los candidatos fueron informados sobre los posibles riesgos y beneficios de participar en el estudio; a quienes aceptaron participar se les solicitó el consentimiento informado por escrito, previo conocimiento que tendrán la libertad de abandonar el estudio cuando así lo decidan (Anexo Carta de consentimiento). En el caso de que el protocolo de estudio revele información que pueda ser de relevancia para la atención de los participantes, ésta se proporcionara a su médico tratante en el IMSS.

El estudio se realizó en el Hospital de especialidades de CMN siglo XXI, el cual cuenta con el área física, equipo y personal capacitado para colaborar en el protocolo en cuestión.

Las responsabilidades éticas del equipo de investigación incluyeron la presentación por escrito del protocolo a la Dirección de Investigación y Comité de Ética, así como reportes sobre el proceso cuando fuese solicitado por estas instancias y un reporte final de la investigación. Todo en base al código de ética de los servidores públicos del gobierno federal.

11. Recursos para el estudio

11.1 Recursos humanos.

Se contó con la participación de los investigadores involucrados en el proyecto, del personal de Medicina nuclear del Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI y del Instituto Nacional de Investigación Nuclear.

11.2 Recursos materiales

Equipo híbrido de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía computarizada (CT) Phillips Precedente T16, la recolección de los datos en caso de ser necesario fue solicitado al servicio que envió al paciente al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Las dosis de Tc^{99m} -EDDA/HYNIC-iPSMA fueron provistas por el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares en coordinación.

Dra. en C. Guillermina Ferro Flores

53297200 Ext. 13871

guillermina.ferro@inin.gob.mx

Dra. Guillermina Ferro

Gerente de Aplicaciones Nucleares en la Salud

M. en C. José Tendilla del Pozo

53297200 Ext 13800

jose.tendilla@inin.gob.mx

11.3 Aspectos financieros, equipamiento y apoyo

Los miembros del equipo declararon que no tenían ningún conflicto de interés y no recibieron ninguna compensación económica, ni facilidades laborales o personales por la realización del presente estudio.

El proyecto fue realizado con los recursos físicos, equipo y personal disponible en las instituciones participantes.

11.4 Factibilidad del estudio

Debido al tipo de estudio y los recursos materiales empleados, este estudio fue factible.

Tipo de riesgo: De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación de los Estados Unidos Mexicanos el Artículo 17 refiere que este estudio presentó riesgo mayor al mínimo, por manejo de energías ionizantes.

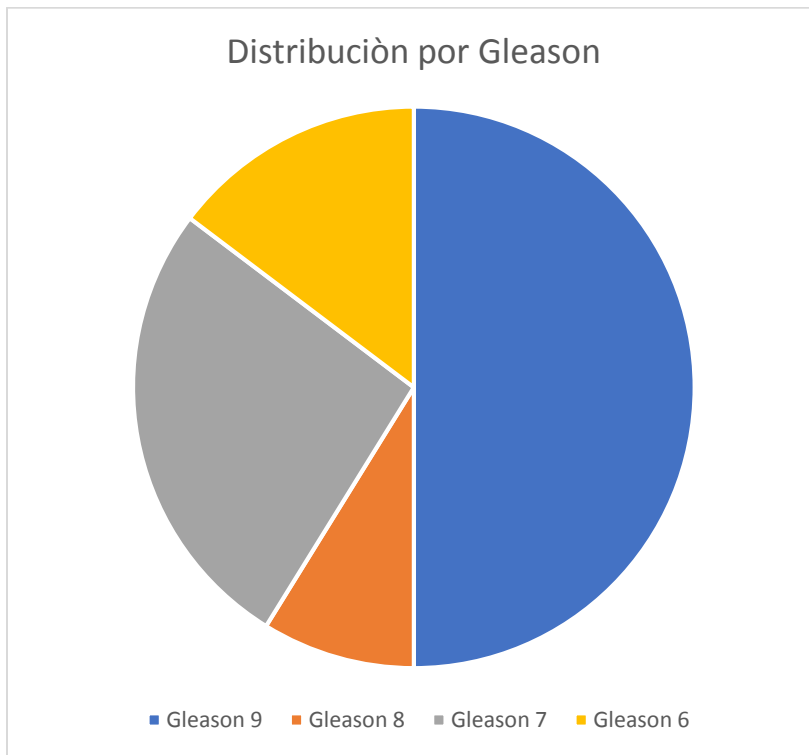
12. Resultados

En el presente trabajo se analizaron SPECT/CT de cuerpo completo con dos radioisótopos Tc^{99m} -HMDP y Tc^{99m} -EDDA/HYNIC-iPSMA en pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales fueron un total de 38 pacientes, la media de edad fue 69 años con un rango de edad de 55-84. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Características	N
Número de pacientes	38
NCCN Riesgos	
Intermedio desfavorable	6
Alto riesgo	13
Muy alto riesgo	19
Edad (años)	
Mediana	69
Rango	55-84
Puntaje de Gleason	
Mediana	9
Rango	6-10
APE al estudio ng/ml	
Mediana	35
Rango	10-541

Tabla 1. Características clínico demográficas

La distribución de los puntajes de Gleason se muestra en la gráfica 2.

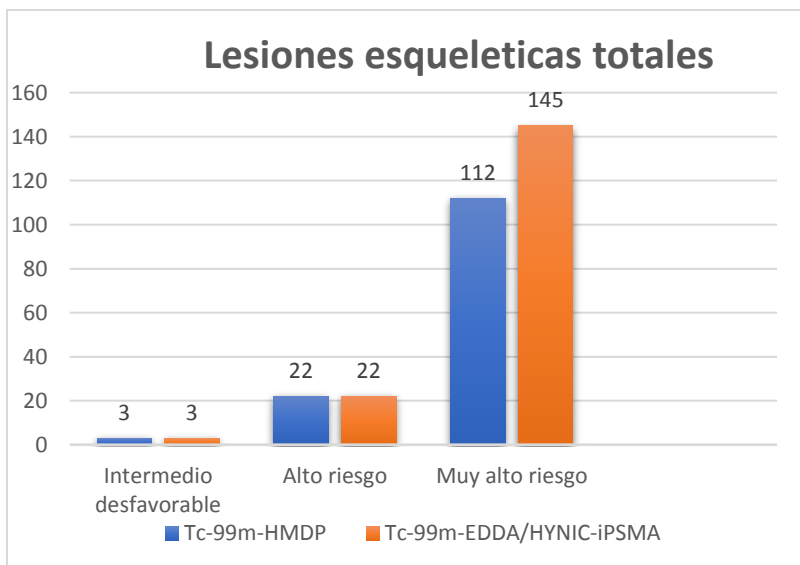


De los 38 pacientes que reunieron los criterios de inclusión y se completaron con éxito el protocolo dual. Se identificaron un total de 231 lesiones con sobreexpresión de antígeno prostático específico de membrana incluyendo lesiones óseas, ganglionares y viscerales.

Grupos de riesgo	Oseas	Ganglionares	Metástasis viscerales
Intermedio desfavorable	3	2	0
Alto riesgo	22	4	0
Muy alto riesgo	145	55	3

Tabla 3. Lesiones metástasis documentadas con ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA de acuerdo a los distintos grupos de riesgo.

Durante el análisis visual de ambos radiotrazadores, no hubo lesiones óseas detectadas con imagen ^{99m}Tc -iPSMA que no se hubieran visualizado con ^{99m}Tc -HMDP. Realizando el análisis estadístico de las lesiones óseas detectadas con ^{99m}Tc -HMDP y ^{99m}Tc -iPSMA no hubo diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a los grupos de riesgo (P: .705326). Grafica 3



Gráfica 3. Distribución de lesiones óseas detectadas por grupo de riesgo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la cuantificación total P: .7053

Existe una mayor tendencia a la detección de lesiones óseas con ^{99m}Tc -iPSMA y esto es debido a la mayor especificidad que ofrece este radiotrazador. En el presente estudio se observó una sensibilidad del 90.48%, especificidad del 91.67%, valor predictivo positivo de 95%, valor predictivo negativo del 84.62% y una precisión diagnóstica del 90.91% para la detección de lesiones metastásicas, estos resultados mostraron superioridad al comparar con ^{99m}Tc -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. Cabe destacar que el tamaño de los ganglios linfáticos afectados encontrados con Tc-99m-EDDA / HYNIC-iPSMA osciló entre 8 y 22 mm (13 ± 5), lo que revela su capacidad para detectar ganglios linfáticos metastásicos con dimensiones normales.

13. Discusión

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 los bifosfonatos. Sin embargo, 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.

Existe evidencia científica suficiente que respalda el uso de los inhibidores de Ga-68-PSMA en diversos escenarios clínicos. También se han propuesto inhibidores de PSMA marcados con F-18, sin embargo, hay lugares en el mundo que carecen de un generador o un ciclotrón. La investigación clínica y preclínica que aborda los ligandos o inhibidores de PSMA marcados con tecnecio ha demostrado su alta afinidad por las células neoplásicas, pero su eficacia en la obtención de imágenes PET no se ha establecido. Ferro-Flores y otros desarrollaron un radiofármaco llamado Tc-99m-etilediamina-N, N'-ácido diacético / hidrazinonicotinil-Lys (Nal) - Urea-Glu (Tc-99m-EDDA / HYNIC-iPSMA) que se dirige al PSMA; Los estudios in vitro e in vivo mostraron una alta estabilidad radiofarmacéutica en suero humano, reconocimiento específico de PSMA y alta captación por tumores junto con un rápido aclaramiento renal. Las imágenes preliminares en pacientes sugirieron la capacidad de Tc-99m-EDDA / HYNIC-iPSMA para detectar tumores y metástasis de CP, con una absorción hepática sustancialmente menor que la de MIP-1404.

En el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de lesiones óseas detectadas con Tc-99m-EDDA / HYNIC-iPSMA y Tc-99m-HMPD en los

grupos de riesgo para los cuales se recomienda la gammagrafía ósea. Sin embargo, Tc-99m-EDDA / HYNIC-iPSMA mostró una mayor especificidad para la detección de lesiones óseas y para la localización de sitios viscerales y linfáticos adicionales con sobreexpresión de PSMA.

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 Tc-99m-EDDA / HYNIC-iPSMA como un radiotrazador complementario que puede mejorar la estadificación de la PC.

14. Conclusiones

Nuestro objetivo principal fue evaluar si Tc-99m-EDDA / HYNIC-iPSMA podría equiparar o al menos complementar el Tc-99m-HMDP a un costo menor, con una tasa comparable de detección de lesiones óseas y una ventaja en la localización de la enfermedad linfática y metástasis viscerales. Si bien podemos concluir que el ^{99m}Tc -EDDA / HYNIC-iPSMA puede ser una herramienta complementaria costo accesible para realizar una estadificación apropiada o inclusive ser capaz de sustituir al gammagrama con bifosfonatos por detectar el mismo número de lesiones óseas, sin embargo, con mayor especificidad y capacidad de detectar enfermedad extra esquelética.

Bibliografía

- Incidence/mortality data. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. Revisada: URL. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> el día 28 de Abril 2018.
- (GPC). Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata en un Segundo y tercer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2010
- Keith L. Moore ; 2013 Lippincott Williams & Wilkins, 2013; 7a Edición.
- Mustafa, M., Salih, A., Illzam, E., Sharifa, A., Suleiman, M., & Hussain, S. (2016). Prostate Cancer: Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences Ver. II, 15(6), 2279–861.
- Risk, P., Zuhlke, K. A., Robbins, C. M., Tembe, W. D., Ph, D., Wiley, K. E., ... Cooney, K. A. (2012). Germline Mutations in, 141–149.
- Eggener SE, Scardino Pt, Walsh PC, Han M, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol. 2011 Mar. 185 (3): 869-75.
- MarketEK, Mizuno H, Vazquez A, Levine AJ. Molecular classification of prostate cancer using curated expression signatures. Proc Natl AcadSci USA. 2011 Dec 27. 108(52):21276-81
- Wolf AM, WenderRc, EtzioniRB, Thompsons IM, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. Ca Cancer J clin 2010 Mar-Apr. 60 (2):70-98.
- Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. Screening for Prostate Cancer: A Guidance Statement From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013 Apr 9.
- Bul M, van LeeuwenPJ, Zhu X, Schröder FH, Roobol MJ. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. Eur Urol. 2011 Apr. 59(4):498-505.
- Anthony J. Zollo, JR.: Medicina interna. Secretos. Editorial Elsevier España S.A., 4ª edición, 2009
- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Fifteen-Year Survival Outcomes Following Primary Androgen-Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. JAMA Intern Med. 2014 Jul 14.
- Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, BergstralhEJ, Karnes RJ, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. J Urol. 2007 Sep. 178(3 Pt 1):864-70; discussion 870-1.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008 Jan 23. 299(3):289-95.
- Lawal, I. O., Ankrah, A. O., Mokgoro, N. P., Vorster, M., Maes, A., & Sathekge, M. M. (2017). Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: A comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. Prostate, 77(11), 1205–1212.

- Li, R., Ravizzini, G. C., Gorin, M. A., Maurer, T., Eiber, M., Cooperberg, M. R., ... Chapin, B. F. (2017). The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 1–18.
- Inamura, K. (2018). Prostatic cancers : understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification, 9(18), 14723–14737.
- Machulkin, A. E., Ivanenkov, Y. A., Aladinskaya, A. V., Veselov, M. S., Aladinskiy, V. A., Beloglazkina, E. K., ... Majouga, A. G. (2016). Small-molecule PSMA ligands. Current state, SAR and perspectives. *Journal of Drug Targeting*, 24(8), 679–693.
- Davis, M. I., Bennett, M. J., Thomas, L. M., & Bjorkman, P. J. (2005). Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(17), 5981–5986.
- Nathoo, N., Caris, E. C., Wiener, J. A., & Mendel, E. (2011). History of the vertebral venous plexus and the significant contributions of breschet and batson. *Neurosurgery*, 69(5), 1007–1014.
- Rhee, H., Vela, I., & Chung, E. (2016). Metabolic Syndrome and Prostate Cancer: a Review of Complex Interplay Amongst Various Endocrine Factors in the Pathophysiology and Progression of Prostate Cancer. *Hormones and Cancer*, 7(2), 75–83.
- Miyahira, A. K., Roychowdhury, S., Goswami, S., Ippolito, J. E., Priceman, S. J., Pritchard, C. C., ... Soule, H. R. (2017). Beyond Seed and Soil: Understanding and Targeting Metastatic Prostate Cancer; Report From the 2016 Coffey–Holden Prostate Cancer Academy Meeting. *Prostate*, 77(2), 123–144.
- Sathianathen, N. J., Geurts, N., Nair, R., Lawrentschuk, N., Murphy, D. G., & Lamb, A. D. (2017). The phytological future of prostate cancer staging: PSMA-PET and the dandelion theory. *Future Oncology*, 13(20), 1801–1807.
- Rizo, P., González, A., Sánchez, F., & Murguía, P. (2015). Tendencia de la mortalidad por cáncer en México: 1990-2012. *Evidencia Médica E Investigación En Salud*, 8, 5–15.
- Santos-Cuevas, C., Davanzo, J., Ferro-Flores, G., García-Pérez, F. O., Ocampo-García, B., Ignacio-Alvarez, E., ... Pedraza-López, M. (2017). 99m Tc-labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nuclear Medicine and Biology*, 52, 1–6.
- Ferro-Flores, G., Luna-Gutiérrez, M., Ocampo-García, B., Santos-Cuevas, C., Azorín-Vega, E., Jiménez-Mancilla, N., ... García-Pérez, F. O. (2017). Clinical translation of a PSMA inhibitor for 99m Tc-based SPECT Tc-PSMA inhibitor Prostate cancer imaging SPECT Clinical translation.
- Xu, X., Zhang, J., Hu, S., He, S., Bao, X., Ma, G., ... Zhang, Y. (2017). TC99M-labeling and evaluation of a HYNIC modified small-molecular inhibitor of prostate-specific membrane antigen.
- Su, H.-C., Zhu, Y., Ling, G.-W., Hu, S.-L., Xu, X.-P., Dai, B., & Ye, D.-W. (2017). Evaluation of 99m Tc-labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse.
- Vallabhajosula, S., Nikolopoulou, A., Babich, J. W., Osborne, J. R., Tagawa, S. T., Lipai, I., ... Goldsmith, S. J. (2014). TC99M-Labeled Small-Molecule Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen: Pharmacokinetics and Biodistribution Studies in Healthy Subjects and Patients with Metastatic Prostate Cancer.

- GarcíaGarzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez RuizS, OrcajoRincón J, CaresiaAróztegui AP, GarcíaVelloso MJ, García Vicente AM;Oncology Task Force of Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.(68)Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2018:130-138
- Kinoshita, Y., Kuratsukuri, K., Landas, S., Imaida, K., Rovito, P. M., Wang, C. Y., & Haas, G. P. (2006). Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Normal and Malignant Human Tissues. World Journal of Surgery, 30(4), 628–636.
- Jadvar, H. (2011). Prostate Cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-Acetate, and 18F- or 11C-Choline. Journal of Nuclear Medicine, 52(1), 81–89.
- Ceci, F., Fiorentino, M., Castellucci, P., &Fanti, S. (2017). Molecular Imaging and Precision Medicine in Prostate Cancer. PET Clinics.
- Attard, G., Parker, C., Eeles, R. A., Schröder, F., Tomlins, S. A., Tannock, I., ... de Bono, J. S. (2016). Prostate cancer. Lancet (London, England), 387(10013), 70–82.
- Eiber, M., Fendler, W. P., Rowe, S. P., Calais, J., Hofman, M. S., Maurer, T., ... Giesel, F. L. (2017). Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. Journal of Nuclear Medicine, 58(Supplement 2), 67S–76S.
- Schmidkonz C, Cordes M, Beck M, Goetz TI, Schmidt D, Prante O, et al. SPECT/CT With the PSMA Ligand TC99M-MIP-1404 for Whole-Body Primary Staging of Patients With Prostate Cancer. ClinNucl Med. 2018;0(0):1.
- Schmidkonz C, Hollweg C, Beck M, Reinfelder J, Goetz TI, Sanders JC, et al. TC99M-MIP-1404-SPECT/CT for the detection of PSMA-positive lesions in 225 patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Prostate. 2018;78(1):54–63.
- Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, Calais J, Hofman MS, Maurer T, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. J NuclMed . 2017;58(Supplement 2):67S–76S.
- Código de ética de los servidores públicos del gobierno federal. URL. <https://www.gob.mx/sfp/documentos/codigo-de-etica-de-los-servidores-publicos-del-gobierno-federal-94426>.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Kressel HY, Rifai N, Golub RM, Altman DG, Hooft L, Korevaar DA, Cohen JF; STARD Group. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. Radiology. 2015.
- Declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos. URL. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>. Revisada el 1 de mayo 2018.

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Cofepris
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS
SUBDIRECCIÓN EJECUTIVA DE SERVICIOS DE SALUD Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

REGISTRO SANITARIO No.
2764R2017 SSA
No. DE SOLICITUD
173300CT080614
No. DE SOLICITUD ANTERIOR
173300401A0008

Con fundamento en los Artículos 4 párrafo cuarto, 8, 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1, 3 y 16 fracción X de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3 fracción XXV, 4 fracción III, 17 bis fracción IV, 194 fracción II, 194 bis, 197, 204, 262, 368, 376, 376 Bis, 378, 380 y 393 de la Ley General de Salud; 1 y 2 inciso C fracción X del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 3 fracción I inciso b y fracción VII, 4 fracción II inciso c y 14 fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 1, 82, 83, 153, 157, 179, 180 y 181 del Reglamento de Insumos para la Salud; Décimo Octavo del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación del 7 de abril de 2010, así como los relativos y aplicables del Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria; publicado el 28 de enero de 2011 en el Diario Oficial de la Federación, se otorga el presente Registro Sanitario bajo las siguientes condiciones:

Titular del registro:	Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares
Domicilio:	Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, Ocoyoacac, C.P. 52750, Estado de México, México.
R.F.C.:	INI-790127-2S2
CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO	
Denominación Distintiva:	Núcleo Equipo de HYNIC-iPSMA-Sn
Denominación Genérico:	Núcleo-Equipo para preparación de 99mTc-HYNIC-Ipsma
Tipo de Insumo para la Salud Art. 262 LGS:	III. Agentes de diagnóstico
Clasificación del Insumo para la Salud Art. 83 RIS:	Clase III
Fabricado por:	Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares
Domicilio:	Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, C.P. 52750, Ocoyoacac, Estado de México, México
Distribuido por:	Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares
Domicilio:	Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, Ocoyoacac, C.P. 52750, Estado de México, México.

Este documento no es válido si presenta tachaduras, borraduras o enmendaduras

Hoja 1 de 3 173300CT080614

COF 198593

CAS-DEA/PE



Indicaciones de uso: Núcleo Equipo de HYNIC-IP SMA-Sn para la preparación del agente de diagnóstico ^{99m}Tc-HYNIC-IP SMA, el cual es el agente de diagnóstico elegido para la obtención de imágenes moleculares por tomografía de emisión de fotón único (SPECT) de la proteína PSMA sobre-expresada en células de cáncer de próstata.

Descripción: Un Núcleo Equipo de HYNIC-IP SMA-Sn está constituido por un frasco tipo penicilina que contiene un sólido de color blanco liofilizado, no radiactivo, estéril y libre de pirógenos. Cada estuche de 4 Núcleo-Equipos de Núcleo Equipo de HYNIC-IP SMA-Sn debe ir acompañado de otros 4 frascos tipo penicilina conteniendo 1.5 mL de una solución acuosa transparente e incolora, no radiactiva, estéril y libre de pirógenos de buffer de fosfatos 0.2 M, pH 7.0 para ser utilizado durante la obtención del complejo ^{99m}Tc-HYNIC-IP SMA de acuerdo a las instrucciones de preparación. El Núcleo Equipo de HYNIC-IP SMA-Sn, después de ser reconstituido con 1.0 mL de buffer de fosfatos 0.2 M, pH 7.0, seguido de la adición de 1 mL de solución estéril y libre de pirógenos de pertecnecio de sodio (^{99m}TcO₄Na) e incubación de 15 min en un baño seco a 95°C o de agua hirviendo, provee una solución acuosa transparente de ^{99m}Tc-HYNIC-IP SMA cuyo pH es de 6.5 a 7.5, adecuada para ser administrada por vía intravenosa. Sus propiedades nucleares corresponden a las del Tc-99m.

Presentaciones: Núcleo Equipo de HYNIC-IP SMA-Sn
Para la preparación del agente de diagnóstico ^{99m}Tc-HYNIC-IP SMA
Estuche con 4 Núcleo-Equipos de HYNIC-IP SMA-Sn

Contenido:
4 Frascos de Liofilizado, HYNIC-IP SMA, SnCl₂, EDDA, Tricina y Manitol
4 Frascos con 1.5 mL de solución Buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0

Empaque primario: Tapón de Clorobutilo, Frasco de vidrio Borosilicato, Sello flip off
Empaque secundario: Estuche de cartón

Fórmula:

Hidrazinonicotinil-Lys(Na)-NH-CO-NH-Glu (HYNIC-IP SMA)	50 µg
Cloruro Estanoso (SnCl ₂)	20 µg
Acido Etilendiaminodiacético (EDDA)	10 mg
N-tris(hidroximetil)metilglicina (Tricina)	20 mg
Manitol	50 mg

Caducidad: 6 meses en refrigeración (entre 2 y 8 °C)

Publicidad dirigida a: Profesionales de la Salud



Fecha de emisión: 24 de noviembre de 2017

Fecha de vencimiento: 24 de noviembre de 2022

**SUFRAGIO EFECTIVO NO REELECCIÓN
SUBDIRECTORA EJECUTIVA DE SERVICIOS
DE SALUD Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**

GUADALUPE ANNABEL GONZÁLEZ CARMONA

OBSERVACIONES AL REGISTRO:

1. El presente Registro Sanitario es un documento auténtico expedido por el gobierno mexicano. Es un requisito indispensable pero no suficiente para la comercialización del producto autorizado, por lo que se expide sin interferir con disposiciones de otras dependencias.
2. La presente autorización será revocada ante cualquier alteración a las condiciones y términos en la que fue otorgada, sin perjuicio de las sanciones que en su caso correspondan.
3. La importación, exportación, acondicionamiento, venta o suministro al público del producto autorizado deberá estar de acuerdo a las condiciones en las que se le aprobó, por lo que el solicitante deberá especificar cada proceso, señalando el lugar en el cual se lleven a cabo (Razón Social y domicilio).
4. Las presentaciones para el Sector Salud deberán sujetarse a las disposiciones emitidas por el Consejo de Salubridad General por lo que su autorización no es competencia de esta Comisión.
5. La información contenida en las etiquetas o cartondejetas se deberá sujetar a lo establecido en la Ley General de Salud, en el Reglamento de Insurme para la Salud y las Normas Oficiales Mexicanas, deberá estar en idioma español y corresponder a lo autorizado en el presente documento.
6. El contenido de los manuales e instructivos de uso presentados ante esta Comisión, son responsabilidad del fabricante y del titular del Registro, debiendo cumplir con las disposiciones y reglamentación vigentes.

UJRN/ SOR/ CDV