



## **Minitesis para acceder al Título de MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR**

**PET-CT 68Ga-PSMA y 18F-PSMA en etapificación inicial de Cáncer de  
Próstata:**

**Estudio Retrospectivo Unicéntrico**

**AUTOR:** DRA. PAMELA GONZÁLEZ VEGA  
Residente 3° Año de Medicina Nuclear  
Hospital Clínico de la Universidad de Chile  
Sección de Medicina Nuclear, Departamento de Medicina.  
Convenio Docente: Clínica Santa María

**TUTOR DE TESIS:** DRA. PAMELA HUMERES APRA<sup>1</sup>

**Colaboración:** Dr. Patricio González E.<sup>1,2</sup>, Dra. Javiera González A.<sup>1</sup>, Dra. Teresa Massardo V.<sup>2</sup>,  
TM Isabel Alliende G.<sup>3</sup>, Andrea Canals C.<sup>4</sup>

1. Unidad de Medicina Nuclear, Clínica Santa María, Santiago.
2. Departamento de Medicina, Sección de Medicina Nuclear, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago.
3. Coordinadora Adm. Docencia, Dirección Académica, Clínica Santa María, Santiago.
4. Bioestadística, Clínica Santa María, Santiago.

SANTIAGO DE CHILE, MAYO DE 2023

## **INDICE**

Resumen	3
Introducción	4
Objetivos	6
Marco teórico	7
Epidemiología	7
Factores de riesgo y tamizaje	7
Presentación clínica, diagnóstico y clasificación	9
Etapificación	11
Tratamiento	16
Generalidades PET-CT	16
Radiotrazadores PET-CT para estudio en cáncer de próstata	17
PET-CT PSMA: Biodistribución, pitfalls e indicaciones	20
Materiales y métodos	25
Resultados	28
Discusión	42
Conclusión	45
Bibliografía	46
Anexos	51
Base de datos 18F-PSMA	51
Base de datos 68Ga-PSMA	55
Casos clínicos 18F-PSMA	59
Casos clínicos 68Ga-PSMA	61
Agradecimientos	63

## **RESUMEN:**

El cáncer de próstata es una patología altamente frecuente a nivel mundial y nacional, con altas tasas de supervivencia cuando se detecta tempranamente. La etapificación inicial es fundamental para decidir respecto al manejo de los pacientes. Para este propósito, los métodos convencionales de estudio no siempre logran detectar del todo la extensión tumoral. Durante los últimos años, el PET-CT PSMA se ha consolidado como una herramienta de apoyo en la oncología, debido a su elevado rendimiento en la etapificación y evaluación de respuesta a terapia en múltiples tumores, incluyendo el cáncer de próstata.

Este trabajo retrospectivo tiene como objetivo principal evaluar la detección del tumor primario con PET-CT PSMA (18F-PSMA y 68Ga-PSMA) en pacientes con cáncer de próstata confirmado histológicamente, derivados para etapificación inicial, en una población total de 285 pacientes.

El PET-CT PSMA permitió detectar el tumor primario en el 93% de los casos, independientemente del radiotrazador utilizado (18F-PSMA o 68Ga-PSMA). Además, se observó una detección similar de la diseminación extraprostática con ambos radiotrazadores.

Si bien el PET-CT PSMA no está tan ampliamente disponible como las técnicas convencionales de imagen, su utilidad para detectar el compromiso linfonodal y/o a distancia, especialmente en pacientes de alto riesgo, ha llevado a su inclusión en algunas guías internacionales, justificando la necesidad de una implementación más amplia de la técnica.

En conclusión, el PET-CT PSMA es una herramienta importante en la práctica clínica gracias a su elevado rendimiento en la detección del tumor primario y la diseminación extraprostática. Actualmente para la etapificación inicial de cáncer de próstata, su uso está validado en pacientes con alto riesgo de recidiva. Es esperable que a futuro se validen nuevas indicaciones para su uso.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata ocupa el segundo lugar en cuanto a la incidencia de cáncer en la población masculina a nivel mundial, después del cáncer de pulmón. En nuestro país es el primero en incidencia, con un estimado de 8.157 nuevos casos diagnosticados el 2020 (1).

Es considerada como una enfermedad que en la gran mayoría de los casos no manifiesta síntomas, puesto que frecuentemente es detectada durante etapas tempranas, mientras el tumor aún está localizado o presenta extensión a linfonodos regionales. Esto le confiere estadísticas de supervivencia relativa estimada a 5 años de 100%, mientras que, al encontrarse diseminada, esta disminuye a 32,3% (2).

La etapificación inicial del cáncer de próstata es de gran importancia al ser determinante en la estimación del pronóstico y la consiguiente decisión respecto a la mejor estrategia terapéutica.

Históricamente, la evaluación de extensión tumoral más allá del compromiso locorregional se ha reservado para los pacientes en los que se estima un alto riesgo de recidiva posterior al tratamiento con intención curativa. Los métodos de imagen convencionales utilizados para este propósito son la cintigrafía ósea y la tomografía computada de abdomen-pelvis, para la evaluación de extensión a esqueleto y partes blandas, respectivamente.

Durante los últimos años el PET-CT, técnica híbrida de imágenes no invasiva, se ha logrado posicionar como una importante herramienta de apoyo en el campo de la oncología, debido a su elevado rendimiento en la etapificación, re-etapificación y evaluación de respuesta a terapia en múltiples tumores. Para cáncer de próstata se han desarrollado diversos radiotrazadores que apuntan a su detección, principalmente dirigidos a una proteína sobre-expresada en la gran mayoría de los tumores prostáticos, *Prostate Specific Membrane Antigen* (PSMA), la cual puede ser marcada con los emisores de positrones <sup>68</sup>Galio o <sup>18</sup>Flúor. Diversos estudios han demostrado que el PET-CT PSMA tiene gran rendimiento en la etapificación de cáncer de próstata, con tasas de detección de compromiso linfonodal y/o a distancia que incluso superan a las técnicas convencionales de estudio (3). Asimismo,

se ha validado su utilidad en la evaluación de recidiva tumoral, estudio de cáncer prostático resistente a la castración con metástasis que no han sido localizadas mediante los métodos convencionales, e incluso se postula su rol para la planificación de terapia, puesto que la misma molécula, PSMA, puede ligarse a radionúclidos terapéuticos, como  $^{177}\text{Lu}$ , conformando lo que se conoce como “teranóstica” (terapia más diagnóstico).

Hoy en día algunas guías internacionales ya incluyen al PET-CT PSMA dentro de las recomendaciones para la evaluación inicial de los tumores clasificados como de alto riesgo de recidiva; las guías nacionales actualmente no lo incluyen de forma rutinaria debido a su alto costo y relativa poca disponibilidad.

Este trabajo de naturaleza retrospectiva tiene por objetivo evaluar la detección del tumor primario con PET-CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA o  $^{18}\text{F}$ -PSMA en pacientes con cáncer de próstata confirmado histológicamente, derivados para etapificación inicial a la Unidad de Medicina Nuclear de Clínica Santa María.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

- Evaluar la detección del tumor primario con PET-CT 68Ga-PSMA o 18F-PSMA en pacientes con cáncer de próstata confirmado histológicamente, derivados para etapificación inicial, en base a la obtención de un resultado positivo o negativo en el informe final del examen.

### **Objetivos secundarios:**

- Evaluar de forma descriptiva los hallazgos correspondientes a diseminación linfonodal y/o a distancia para la población total y según radiotrazador.
- Analizar si existen diferencias entre valor de SUV<sub>máximo</sub> en tumor primario en subpoblaciones estratificadas en riesgo alto versus riesgos intermedio/bajo en base a Score de Gleason (GS  $\geq 8$  versus  $< 8$ ), según radiotrazador utilizado.
- Evaluar si existe correlación entre los valores de SUV<sub>máx</sub> en el tumor primario y el Score de Gleason, esta última variable considerada en forma continua.
- Analizar si existen diferencias entre SUV<sub>máx</sub> obtenido en tumor primario en subpoblaciones estratificadas en riesgo alto versus riesgo intermedio/bajo en base a nivel de PSA sérico (PSA  $> 20$  versus  $\leq 20$ , en ng/mL), según el radiotrazador empleado.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Epidemiología:**

El cáncer de próstata se encuentra actualmente entre los cánceres que más frecuentemente afectan a los hombres a nivel mundial, con un estimado de 1,4 millón de nuevos casos diagnosticados el 2020 (1). Su prevalencia aumenta conforme aumenta la edad, siendo 5% en <30 años y 59% en mayores de 79 años (4).

Corresponde a la quinta causa de muerte en hombres a nivel mundial, con un estimado de 375.000 muertes a causa de esta enfermedad el 2020 (1).

En Chile, las últimas cifras lo posicionan como el tipo de tumor más frecuente en hombres, con una incidencia estimada de más de 8.000 nuevos casos diagnosticados, siendo la causa de defunción en 2.296 pacientes el 2020 (1).

### **Factores de riesgo y tamizaje:**

El principal factor de riesgo para el desarrollo de este tumor, es la edad. Otros factores actualmente reconocidos son la raza afro-americana, historia familiar de cáncer de próstata (tanto paterna como materna) y la mutación del gen BRCA2. Con respecto al factor hereditario, cabe mencionar que sólo una pequeña subpoblación de hombres tiene una enfermedad verdaderamente considerable como tal, definida como la presencia de  $\geq 3$  casos en la misma familia, en tres generaciones sucesivas o  $\geq 2$  hombres diagnosticados <55 años. El cáncer de próstata hereditario se asocia con un inicio de la enfermedad de seis a siete años antes, pero su agresividad y curso clínico no parecen diferir en otros aspectos (5).

Existen algunos factores ambientales que han sido estudiados para determinar su asociación con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, aunque con menores niveles de evidencia. Entre ellos se encuentran la obesidad y síndrome metabólico, dietas altas en grasa o calcio y la mayor exposición a andrógenos.

El tamizaje o *screening* para cáncer de próstata es actualmente uno de los temas más controversiales en urología. En la práctica clínica, se utiliza principalmente el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en suero, que tiene por objetivo la detección del cáncer de próstata en una etapa temprana susceptible a tratamiento curativo.

El PSA es una glicoproteína secretada casi exclusivamente por el tejido prostático, siendo un marcador inespecífico ya que existen otros escenarios clínicos en los que se eleva, como por ejemplo la prostatitis.

El screening mediante la detección de PSA conduce a un aumento en los diagnósticos de cáncer de próstata. Aunque algunas guías de práctica clínica lo recomiendan, sigue siendo controvertido, ya que los estudios no han logrado demostrar un claro beneficio en cuanto a la morbi-mortalidad y la historia natural de esta patología.

A nivel individual, la detección precoz puede considerarse en hombres con factores de riesgo (edad > 50 años; hombres >45 años con antecedentes familiares de cáncer de próstata; hombres afrodescendientes a partir de 45 años; hombres portadores de mutaciones BRCA2 a partir de los 40 años), teniendo en consideración la presencia de síntomas y la estimación de expectativa de vida. La evidencia muestra que es poco probable que los hombres con esperanza de vida estimada en menos de 15 años se beneficien del diagnóstico precoz (6)

La otra estrategia de screening es el tacto rectal. Un metaanálisis publicado el 2018, que incluyó 7 estudios con un total de 9.241 pacientes, demostró que el tamizaje utilizando sólo tacto rectal en atención primaria tiene una sensibilidad de 0,51 y especificidad 0,59, por lo cual no se recomienda para excluir cáncer de próstata (7).

Un tacto rectal alterado o sospechoso consiste en la detección de zonas induradas, nódulos o asimetrías en los aspectos posterior y laterales de la glándula, puesto que son las porciones palpables a través del recto.

El tacto rectal sospechoso en pacientes con niveles de PSA normal ( $\leq 4$  ng/mL) tiene un valor predictivo positivo (VPP) de 5 a 30% (8). En el ensayo ERSPC se demostró que, en la evaluación inicial, el tacto rectal sospechoso



en conjunto con PSA elevado tiene el doble de VPP para detectar cáncer de próstata (48,6% versus 22,4%) en comparación con pacientes con tacto rectal no sospechoso (9).

Según la última guía GES de Cáncer de Próstata, el tamizaje selectivo debiera realizarse utilizando PSA y tacto rectal, ya que la combinación de ambos métodos aumenta la sensibilidad. Puede repetirse cada 1-2 años; con una frecuencia de controles cada 2 años si PSA <2 ng/mL (10).

En la actualidad no existe un estándar para definir el mejor umbral de corte para PSA; sin embargo, se conoce que mientras mayor sea su nivel, mayor es la probabilidad de cáncer. Para su correcta interpretación se debe tener en consideración que fisiológicamente aumenta conforme aumenta la edad, existen procesos benignos en los que se sobreexpresa, así como también algunos medicamentos, como los inhibidores de la 5-alfa-reductasa lo disminuyen, incluso a la mitad. La guía MINSAL establece como punto de corte un valor de PSA de 4 ng/mL, con ajuste por edad en los menores de 60 años. Otro parámetro que se debiera evaluar es su comportamiento a lo largo del tiempo, siendo establecido que el aumento >0,75 ng/mL en un año es sospechoso (10).

### **Presentación clínica, diagnóstico y clasificación:**

En la actualidad la mayoría de los casos son diagnosticados en etapa localizada, estando los pacientes asintomáticos.

Según datos de *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), al momento del diagnóstico el 73% de los pacientes tienen el tumor localizado, 14% presentan compromiso de ganglios linfáticos regionales y 7% tiene metástasis a distancia [2].

En algunos casos, el cáncer de próstata se presenta con síntomas inespecíficos del tracto urinario inferior (STUI), como polaquiuria, nicturia, hematuria o hematospermia; sin embargo, estos más frecuentemente obedecen a condiciones benignas como la hiperplasia prostática benigna. Los pacientes que al momento del diagnóstico presentan enfermedad diseminada pueden presentar síntomas constitucionales como fatiga, baja

de peso y anemia, así como también dolor óseo, ya que el hueso es un sitio frecuente de diseminación de esta enfermedad.

La sospecha clínica, por lo tanto, se fundamenta en las alteraciones en los niveles de PSA y/o del tacto rectal, con mejor rendimiento cuando se combinan ambas técnicas.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la biopsia prostática, indicado en hombres con alteraciones en el PSA y/o en el tacto rectal. Este procedimiento se puede realizar mediante un abordaje transperineal o transrectal, por lo general guiado por imágenes (ecografía transrectal o resonancia nuclear magnética de próstata). Para el mejor rendimiento de la biopsia, se debieran obtener como mínimo 12 muestras, 2 por cada sextante (10).

Histológicamente, más del 95% de los tumores prostáticos malignos son adenocarcinomas, subtipos acinar y ductal, siendo el primero más frecuente. Los tipos histológicos restantes corresponden a neoplasias con diferenciación neuroendocrina, carcinoma urotelial, carcinosarcoma, linfoma, entre otros.

En la biopsia se reporta el grado de diferenciación tumoral, utilizándose para este fin el sistema de clasificación Gleason, en grados del 1 al 5 (desde más a menos diferenciado) considerando las alteraciones estructurales de las células prostáticas. Luego, se suman los 2 patrones predominantes de la muestra, obteniéndose de esta manera el Score de Gleason (GS); si se encuentran 3 grados Gleason distintos, el Score se calcula mediante la suma del grado predominante con el grado mayor, independiente de la extensión de este último; en los casos en que sólo se identifique un patrón Gleason, éste se debe multiplicar por dos, obteniéndose GS en un rango de 2 - 10. Mientras mayor sea el GS, aumenta la probabilidad de presentar enfermedad fuera de la glándula, así como también aumenta la posibilidad de obtener peores resultados posterior al tratamiento de la enfermedad localizada.

Basándose en el GS, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) ha establecido un sistema de 5 grupos de grados histológicos, clasificación

que permite agrupar y estratificar el GS, tiene correlación con el pronóstico y, por ende, es útil para determinar el manejo terapéutico (11).

**Grupos de grado de la *International Society of Urological Pathology (ISUP)* de 2014.**

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10 (4+5 or 5+4 or 5+5)	5

Extraído desde Mottet, N., et al, EAU Prostate Cancer Guidelines, 2023 (6)

**Etapificación:**

Para la etapificación inicial del cáncer de próstata se utiliza el sistema TNM en su 8ª edición (2017).

## Clasificación clínica TNM (8ª edición) para Cáncer de Próstata

<b>T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only)</b>	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is <b>not palpable</b>
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA])
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends <b>palpably</b> through the prostatic capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
<b>N - Regional (pelvic) Lymph Nodes<sup>1</sup></b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
<b>M - Distant Metastasis<sup>2</sup></b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

<sup>1</sup> Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

<sup>2</sup> When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category.

Extraído desde Mottet, N., et al, EAU Prostate Cancer Guidelines, 2023 (6)

La estadificación TNM es una representación esquemática de la extensión anatómica del tumor, mientras que el grado patológico refleja las características de la agresividad tumoral.

La clasificación de grupos de riesgo de la EAU, separa a los pacientes según el riesgo estimado de recidiva bioquímica posterior al tratamiento con intención curativa, combina información clínica respecto a la extensión del tumor, PSA e histopatología, clasificando a los pacientes en riesgo bajo – riesgo intermedio – riesgo alto. Por otro lado, y dada la heterogeneidad clínica de estos pacientes, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) propone una subdivisión para el grupo de riesgo intermedio dada la heterogeneidad clínica de estos pacientes, separándolos en riesgo intermedio-favorable y riesgo intermedio-desfavorable (12).

Actualmente, el mejor sistema de estratificación y el tratamiento óptimo siguen siendo controvertidos.

Para este trabajo, se considerará la estratificación de riesgo utilizada por la EAU.

### Grupos de riesgo de la EAU para recurrencia bioquímica en Cáncer de Próstata localizado y localmente avanzado.

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a*	PSA 10–20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b*	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c*	any PSA any GS (any ISUP grade)* cT3-4 or cN+**
<b>Localised</b>			<b>Locally advanced</b>

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

\* Based on digital rectal examination.

\*\* Based on CT/bone scan.

Extraído desde Mottet, N., et al, EAU Prostate Cancer Guidelines, 2023 (6)

### Guías para la clasificación y sistemas de estadificación

Recommendations	Strength rating
Use the Tumour, Node, Metastasis (TNM) classification for staging of PCa.	Strong
Clinical stage should be based on digital rectal examination (DRE) only; additional staging information based on imaging should be reported separately.	Strong
Use the International Society of Urological Pathology (ISUP) 2019 system for grading of PCa.	Strong
Use the EAU risk group stratification for prognostic subgrouping of patients.	Strong

Extraído desde Mottet, N., et al, EAU Prostate Cancer Guidelines, 2023 (6)

## **Etapificación TNM: Estudios imagenológicos para evaluar extensión**

Una vez establecido el diagnóstico histológico de cáncer, se continúa la evaluación de extensión de la enfermedad para determinar la conducta a seguir. Para esto, se toman en consideración múltiples factores, entre ellos la presencia de síntomas, comorbilidades, esperanza de vida y la categoría de riesgo.

- Evaluación de tumor primario (T): La caracterización local se basa en los hallazgos en el tacto rectal (cT). Pese a no estar incluido formalmente en las guías europeas para la estratificación de riesgo, la evaluación clínica suele complementarse con imágenes, particularmente RNM de próstata, ya que esta técnica permite una adecuada visualización de la glándula y sus estructuras adyacentes. Un metanálisis publicado el 2016 demostró que la RNM tiene elevada especificidad, pero sensibilidad relativamente baja para la etapificación local (sensibilidad y especificidad de 0,57 y 0,91; 0,58 y 0,96; 0,61 y 0,88, para la evaluación de extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales y estadio general T3, respectivamente) (13). Adicionalmente, la RNM tiene utilidad para mejorar el rendimiento de la biopsia, ya que permite focalizar el sitio de toma de muestra.
- Evaluación de compromiso nodal (N): El cáncer de próstata se disemina a linfonodos regionales. Para su evaluación actualmente se utilizan técnicas anatómicas (CT de abdomen-pelvis y RNM), que evalúan tamaño y morfología de los linfonodos. Un meta-análisis que comparó la precisión diagnóstica de ambas técnicas para la detección del compromiso linfonodal, demostró que presentan relativo bajo rendimiento para este propósito (sensibilidad agrupada de 0,42 y 0,39 para CT y RNM, respectivamente; especificidad agrupada de 0,82 en ambos) (14).
- Evaluación de metástasis (M): La diseminación a distancia ocurre principalmente a hueso y con menor frecuencia a otros órganos

(pulmón, hígado u otros). El estudio imagenológico más utilizado para evaluar metástasis esqueléticas es el cintigrama óseo realizado con Tc99m-MDP. Esta técnica ha demostrado gran rendimiento (sensibilidad de 79% y especificidad de 82%), el cual está estrechamente influenciado por los niveles de PSA, estadio clínico y el grado ISUP; se altera precozmente, incluso antes de que se expresen los cambios morfológicos, aunque puede presentar falsos positivos secundarios a procesos degenerativos y/o a trauma. Por lo general, el cintigrama óseo se complementa con CT de abdomen-pelvis para evaluar el eventual compromiso de otros tejidos, configurando las imágenes convencionales de etapificación. Otras técnicas en evaluación son la RNM de cuerpo completo y técnicas híbridas, como el PET-CT (6).

## Resumen de evidencia y recomendaciones para etapificación en Cáncer de Próstata.

Summary of evidence	LE
PSMA PET/CT is more accurate for staging than CT and bone scan for high-risk disease but to date no outcome data exist to inform subsequent management.	1b

Recommendations	Strength rating
<b>Any risk group staging</b>	
Use pre-biopsy MRI for local staging information.	Weak
Treatment should not be changed based on PSMA PET/CT findings, in view of current available data.	Strong
<b>Low-risk localised disease</b>	
Do not use additional imaging for staging purposes.	Strong
<b>Intermediate-risk disease</b>	
In ISUP grade 3, include at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan for metastatic screening.	Weak
<b>High-risk localised disease/locally-advanced disease</b>	
Perform metastatic screening including at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan.	Strong
When using PSMA-PET or whole body MRI to increase sensitivity, be aware of the lack of outcome data of subsequent treatment changes.	Strong

Extraído desde Mottet, N., et al, EAU Prostate Cancer Guidelines, 2023 (6)

## **Tratamiento:**

- **Cáncer de próstata localizado:** Se puede decidir seguimiento activo o manejo con intención curativa, ya sea quirúrgico (prostatectomía radical) o radioterapia local, los cuales pueden asociarse a terapia hormonal (castración farmacológica).
- **Cáncer de próstata metastásico:** Se maneja principalmente con terapia sistémica, ya sea hormonoterapia por si sola o en conjunto con quimioterapia. En casos en los que la enfermedad progresa, se puede realizar bloqueo hormonal con antiandrogénicos como la abiraterona, enzalutamida o apalutamida, los cuales antagonizan el receptor de andrógenos en distintos niveles. Para el manejo del dolor óseo se puede realizar tratamiento local, ya sea radioterapia paliativa, así como también se puede indicar terapia sistémica con <sup>223</sup>Ra, en caso de que la diseminación tumoral sea exclusivamente a esqueleto. Otra alternativa que ha estado en estudio durante los últimos años, es la terapia dirigida utilizando péptidos radiomarcados, como <sup>177</sup>Lu-PSMA, la cual ha demostrado ser una terapia segura y con buenos resultados en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

## **Generalidades PET-CT:**

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imágenes no invasiva que permite el estudio de diversos procesos, tanto benignos como malignos. Esta técnica se basa en la detección de la energía producida debido a un fenómeno físico denominado "aniquilación". La aniquilación es una reacción que ocurre tras la colisión de un positrón (electrón con carga positiva) con un electrón orbitario, en la que se combina la masa de ambas partículas y se transforma en dos fotones de alta energía (511 keV cada uno) que viajan en una misma dirección, pero en sentido opuesto (en un ángulo de 180°). El equipo PET, mediante sus anillos detectores, detecta la llegada simultánea y coincidente de los fotones generados en cada reacción de aniquilación, a partir de lo cual se construyen las imágenes. Actualmente a estos equipos se les incorpora una técnica de imagen morfológica,



principalmente tomografía computada (CT) que, además de otros beneficios, mejora la especificidad de la técnica al aportar información anatómica de las alteraciones. De esta manera se configura el equipo híbrido PET-CT. Como opción, aunque significativamente menos disponible hoy en día, el PET se puede adosar a un equipo de resonancia magnética, PET-RNM.

Existen diversos radionúclidos que en su proceso de decaimiento emiten positrones, entre ellos  $^{18}\text{F}$ Flúor y  $^{68}\text{Ga}$ Galio. Estos se pueden ligar a moléculas de las cuales se conoce su biodistribución en el organismo, lo que permite evaluar distintas funciones, como metabolismo, flujo, actividad de receptores, entre otros, conformando lo que se conoce como Radiotrazador. El radiotrazador se administra al paciente vía endovenosa y después de transcurrido un tiempo determinado (según el radiotrazador), se adquieren las imágenes, por lo general de cuerpo completo, que reflejan los procesos de aniquilación ocurrientes dentro del organismo del paciente en estudio.

En las imágenes de PET-CT, además de la interpretación visual, se puede estimar de forma semi-cuantitativa el nivel de captación de las lesiones, para ello utilizando el valor de captación estandarizado o *Standardized Uptake Value* (SUV). Este parámetro considera la captación en la lesión, la actividad inyectada (corregida según decaimiento) y el peso del paciente; se obtiene a través de softwares incorporados en el equipo. Hoy en día, lo más frecuente es que se evalúe el valor máximo (SUV<sub>máx</sub>) dentro de una región de interés (ROI) delimitada por el operador, puesto que ha demostrado elevada reproducibilidad entre distintos operadores (15); no obstante, existen otros parámetros que se pueden obtener, como por ejemplo el valor de captación promedio (SUV<sub>mean</sub>), aunque menos utilizados en la práctica clínica actual.

### **Radiotrazadores PET-CT para estudio en Cáncer de Próstata:**

A lo largo de la historia, se han desarrollado variados radiotrazadores para estudiar cáncer de próstata, algunos de ellos dirigidos a procesos

metabólicos (análogos de colina) y otros representan la actividad de receptores (PSMA).

- 18F-NaF: El fluoruro de sodio se une a sitios de formación de hueso, a través de quimioabsorción en los cristales de hidroxapatita. Refleja principalmente el aumento de la actividad osteoblástica, similar al cintigrama óseo con Tc99m-MDP, aunque con mejor rendimiento dadas las diferencias inherentes a la técnica, tales como mayor sensibilidad, mejor resolución espacial y mejor contraste entre lesión y fondo (PET-CT versus técnica planar/SPECT), así como a las ventajas del radiotrazador (menor unión a proteínas plasmáticas con la consecuente mayor captación en hueso) (16).
- Colina marcada con 18Flúor o 11Carbono: La colina es un precursor de la fosfatidilcolina, componente importante de la membrana celular. Su acumulación en las células tumorales de cáncer de próstata refleja el elevado recambio en las membranas debido a su actividad proliferativa (17). Los análogos de colina pueden ser marcados con 18F o 11C, con similar eficacia en su detección, pese a las diferencias en las características físicas entre ambos radioisótopos (18).
- 18F-FACBC (Fluciclovina): La fluciclovina es un análogo radiomarcado del aminoácido esencial leucina. Debido al aumento en la demanda energética, aumenta el transporte de sustratos, ingresando el radiotrazador a las células a través de los transportadores ASCT2 y LAT1, los cuales tienen mayor expresión en el carcinoma prostático, entre otros tumores (19).
- Prostate-specific membrane antigen (PSMA): El PSMA es una proteína transmembrana, que se encuentra normalmente en el citoplasma o en el aspecto apical del epitelio prostático. Durante la transformación neoplásica del tejido, esta proteína se transfiere hacia la superficie luminal de los ductos, resultando en una sobre-expresión 100-1000 veces mayor que en las células no tumorales. Esta sobre-expresión es mayor conforme aumenta el grado de

Gleason del tumor, así como también durante la progresión hacia la independencia a andrógenos. Inicialmente se consideraba que el PSMA era un marcador específico de tumor prostático, pero los últimos estudios han demostrado su expresión en la neovasculatura de otros tumores sólidos como el cáncer renal de células claras y hepatocarcinoma, así como en otros procesos en los que ocurre angiogénesis (20). Esta molécula se puede marcar con  $^{18}\text{F}$ Flúor o con  $^{68}\text{Ga}$ Galio para generar imágenes diagnósticas (PET-CT), que han demostrado presentar gran rendimiento en la detección de tejido tumoral, especialmente para evaluar extensión a linfonodos y diseminación a distancia, en el contexto de la etapificación inicial, evaluación de recidiva y en respuesta a terapia, incluso con niveles poco elevados de PSA ( $\leq 2\text{ng/mL}$ ). Adicionalmente, el PSMA ofrece una ventaja terapéutica, al ser marcada con  $^{177}\text{Lu}$ Lutecio (radionúclido emisor de radiación beta dirigida), confiriéndole una aplicación “teranóstica”, al utilizar la misma molécula para diagnóstico y terapia (21).

- $^{18}\text{F}$ -FDG: Es el radiotrazador más utilizado en PET-CT. El FDG es un análogo de la glucosa, por lo tanto, aumenta su captación en los tejidos que son metabólicamente más activos, como la mayoría de los tumores sólidos. Ingresa a la células mediante los transportadores GLUT (GLUT-1 y GLUT-3 principalmente), que aumentan su expresión en relación al aumento en la glicólisis (efecto Warburg). Este radiotrazador tiene un rol limitado en la evaluación inicial de cáncer de próstata, dada la baja tasa metabólica de las células bien diferenciadas, la elevada excreción urinaria que dificulta la visualización del tumor primario, así como también la captación en procesos inflamatorios benignos; sin embargo, puede aumentar su detección conforme las células tumorales se desdiferencian y/o aumentan su agresividad, como por ejemplo cuando se vuelve resistente a la castración (22).

## PET-CT PSMA: Biodistribución, pitfalls e indicaciones

El PSMA es una proteína transmembrana de tipo II, que tiene una porción intracelular de 19 aminoácidos, una porción transmembrana de 24 aminoácidos y una porción extracelular de 707 aminoácidos. Después de unir un ligando al PSMA (una molécula antagonista pequeña o un anticuerpo específico), se produce su internalización y se retiene en compartimentos lisosomales o se libera en el citoplasma (20).

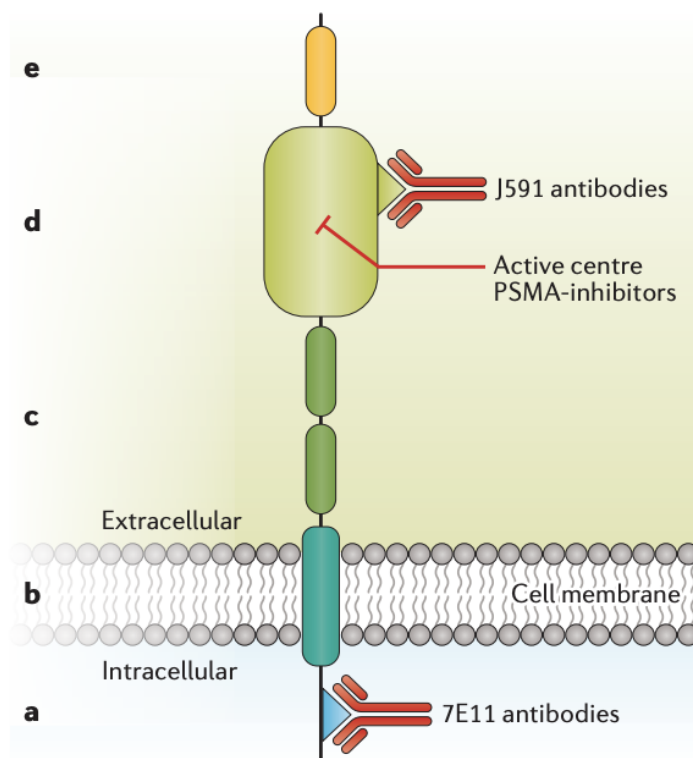


Figure 1 | **The structure of prostate-specific membrane antigen (PSMA), its binding sites for PSMA ligands and the most frequently used antibodies.** **a** | The short intracellular domain containing a binding site that can be targeted with 7E11 antibodies. **b** | The hydrophobic transmembrane region. The extracellular part of PSMA consists of section **c** | that contains two domains of unknown function and proline-rich and glycine-rich regions as linkers, **d** | that is the large catalytic domain, which contains a binding site for J591 antibodies as well as the active substrate recognition site that is being targeted by PSMA inhibitors and **e** | the final domain of unknown function to which a helical dimerization domain is localized.

Extraído desde Maurer, T., et al., Nat Rev Urol., 2016 (20).

El inhibidor Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC (68Ga-PSMA-HBED-CC, también conocido como 68Ga-PSMA-11), descrito inicialmente por Eder y sus colaboradores en 2012, ha sido el radiotrazador más utilizado para PET-CT en cáncer de próstata. Al unirse a las células tumorales, se internaliza con marcada acumulación, eliminándose rápidamente del tejido no objetivo. En 2015, se introdujo otro ligando de PSMA marcado con 68Ga, EuK-Subkff-68Ga-DOTAGA (68Ga-PSMA Imaging & Therapy (I&T)), el cual también se puede marcar con 177Lu para terapia.

El desarrollo de compuestos de PSMA marcados con 18F ofrece ciertas ventajas por sobre el 68Ga, entre ellos mayor vida media (110 versus 68 min), mayor disponibilidad del radionúclido (producido por ciclotrón, a diferencia del 68Ga que es eluido desde un generador 68Germanio-68Galio), lo que permite aumentar la cantidad de exámenes realizables. Otra ventaja de la marcación con 18F, es la mejor calidad de la imagen, explicable por las características físicas del radionúclido: menor energía máxima (634 keV de 18Fluor versus 1899 keV para 68Galio) y menor rango del positrón (promedio de 0,6 versus 2,9 mm), es decir, menor avance de la partícula en el tejido previo a aniquilarse con un electrón, lo cual resulta en una mejor resolución de la imagen (23). Entre los ligandos radiomarcados con 18F, se encuentran el 18F-DCFBC, 18F-DCFPyL y el 18F-PSMA-1007, siendo este último el con mayor disponibilidad actual en nuestro medio local.

Pese a las diferencias entre los distintos radiotrazadores disponibles, actualmente no existe evidencia de que algún radioligando específico de PSMA tenga mayor precisión diagnóstica en comparación con otro. Debido a su similitud, 68Ga-PSMA-11, 68Ga-PSMA-I&T, 18F-DCFPyL, 18F-PSMA-1007 y 18F-rhPSMA-7.3 se consideran colectivamente ligandos de PSMA (24).

#### Biodistribución normal:

Usualmente las lesiones tumorales demuestran un elevado contraste tumor-fondo en comparación con los tejidos circundantes.

Los ligandos de PSMA expresan captación fisiológica y variable en glándulas salivales, glándulas lagrimales, hígado, riñones, bazo, intestino delgado y colon.

68Ga-PSMA-11, 68Ga-PSMA-I&T y 18F-DCFPyL son excretados principalmente a través del sistema urinario y por lo tanto, se acumulan en la vejiga. Esto último pudiera dificultar la visualización de las lesiones tumorales primarias o en el lecho si se está estudiando una posible recidiva. Por otro lado, el 18F-PSMA-1007 se caracteriza por su excreción hepatobiliar y mínima excreción urinaria, con mayor acumulación en hígado y vesícula, lo cual le brinda mejor rendimiento para la evaluación de tumor primario y/o sospecha de recidiva local (24).

### Pitfalls:

Existen ciertas consideraciones o *pitfalls* que se deben tener en cuenta en los estudios con ligandos de PSMA, respecto a hallazgos que no están relacionados con cáncer de próstata.

- Expresión de PSMA en neovasculatura de tumores sólidos no prostáticos o en procesos benignos.
- Captación en ganglios de la cadena simpática, especialmente en los ganglios celiacos, sacros o en región cervical, los cuales pueden asemejarse a linfonodos comprometidos. Para su diferenciación, se debe tomar en cuenta su ubicación (adyacente a los neuroforámenes), simetría y morfología (lineal o en forma de coma).
- Acumulación en procesos esqueléticos benignos, aumentando la tasa de falsos positivos.

En un trabajo publicado el 2020 por Rauscher y sus colaboradores, en el cual se incluyeron retrospectivamente 102 pacientes con recidiva bioquímica posterior a prostatectomía radical, quienes fueron estudiados con PET-CT utilizando 18F-PSMA-1007 y 68Ga-PSMA-11, se reportó la presencia de hallazgos que resultaron de origen benigno aproximadamente 5 veces más frecuentemente con 18F-PSMA-1007 en comparación con 68Ga-PSMA-11 (245 versus 52 lesiones respectivamente), correspondiendo

principalmente a captación en ganglios simpáticos, linfonodos inespecíficos y lesiones esqueléticas benignas (25).

#### Criterios de uso apropiado de PET-CT con ligandos de PSMA:

1. Etapificación inicial de tumores de riesgo intermedio desfavorable a riesgo alto de recidiva: En el estudio multicéntrico aleatorizado de fase III ProPSMA, el PET-CT con 68Ga-PSMA-11 resultó ser 27% más preciso en comparación con CT y la cintigrafía ósea para la estadificación de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (92% versus 65%), demostrando mejor sensibilidad y especificidad del PET-CT versus las imágenes convencionales (sensibilidad 85% versus 38%; especificidad 98% versus 91%) (3).

Otros dos estudios multicéntricos de fase II/III, en que evaluaron PET-CT con 18F-DCFPyL y 68Ga-PSMA-11, demostraron elevada especificidad ( $\geq 95\%$ ) con sensibilidad relativamente baja (aproximadamente 40%) en la detección de compromiso en ganglios linfáticos pélvicos en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto, esto último posiblemente explicable por las limitaciones intrínsecas de la tecnología PET actual (26).

2. Localización de recurrencia o persistencia luego de tratamiento con intención curativa: La recurrencia bioquímica (BCR) se define por un nivel de PSA  $>0,2$  ng/mL posterior a prostatectomía radical (que aumenta en al menos dos medidas consecutivas con al menos 3 semanas de diferencia) y después de RT radical como aumento  $\geq 2,0$  ng/mL por encima del nadir (después de 6 o más semanas tras completar la RT). La BCR ocurre en hasta la mitad de los pacientes, de los cuales más de un cuarto presentarán recurrencia clínica en 7 a 8 años. La evidencia de la utilidad de PSMA PET en el contexto de BCR es sólida, puesto que ha demostrado mejores tasas de detección y precisión diagnóstica que las imágenes convencionales, debido a su capacidad para detectar metástasis en enfermedad de bajo volumen y niveles bajos de PSA.

El rendimiento diagnóstico de las modalidades convencionales varía entre 5% y 14% en pacientes con valores de PSA inferiores a 7 ng/mL.

Por el contrario, el PET PSMA puede identificar 51,5% de potenciales recurrencias en pacientes con PSA <1,0 ng/mL, valor que aumenta a 74% con PSA >1,0 ng/mL y supera el 90% con PSA>2,0 ng/mL (28).

3. Localización de enfermedad en cáncer de próstata resistente a la castración que no demuestra metástasis mediante técnicas convencionales de imagen: Un estudio multicéntrico retrospectivo que evaluó el rendimiento del PET-CT PSMA en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (según técnicas convencionales), demostró que el PET-CT PSMA detecta compromiso locorregional y enfermedad a distancia en 44% y 55% de los pacientes, respectivamente (29). La localización precisa de la extensión tumoral utilizando PET-CT PSMA permitiría una mejor clasificación de los pacientes en ensayos clínicos y aporta información potencialmente útil para orientar la estrategia terapéutica.
4. Etapificación previa a planificar terapia con radioligandos dirigida a PSMA en cáncer de próstata metastásico: Para evaluar tanto la elegibilidad de los pacientes, así como su potencial respuesta beneficiosa a esta terapia, se requiere que la enfermedad sea suficientemente ávida por PSMA, para lo cual se debe contar con imágenes diagnósticas que así lo demuestren. A comienzos de 2022 la FDA aprobó la terapia con <sup>177</sup>Lutecio-PSMA para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, ya que estudios clínicos fase II (TheraP) y fase III (VISION), han demostrado su eficacia y seguridad en este contexto clínico (24).

Entre otros usos clínicos potenciales del PET-CT PSMA, se postula como guía para la biopsia prostática, evaluación de enfermedad metastásica y para evaluación de respuesta a terapia sistémica en cáncer metastásico (24).



## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

### **Recolección de datos**

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los estudios PET-CT PSMA realizados en Clínica Santa María entre enero de 2015 y junio de 2021.

Se construyó una base de datos en Microsoft Excel® con todos los estudios PET-CT PSMA realizados dentro del periodo seleccionado para el análisis. En ella se incluyó el número de identificación de paciente, edad, fecha del estudio, radiotrazador utilizado e informe obtenido. En base al informe, se obtuvieron los antecedentes clínicos (incluyendo resultado de biopsia, nivel de PSA, motivo del examen, entre otros) y la interpretación de los hallazgos.

Según los antecedentes aportados en cada informe, los pacientes fueron clasificados según motivo del examen en 5 categorías: Etapificación inicial [1]; Recidiva/recurrencia de enfermedad [2]; Sospecha de metástasis en Cáncer de Próstata resistente a la castración [3]; Evaluación de respuesta a terapia [4]; Desconocido [5].

Para el análisis de este trabajo, se incluyeron aquellos casos categorizados con el motivo de examen Etapificación inicial [1], mayores de 18 años y que hubieran firmado el consentimiento institucional para la realización del examen PET-CT. Se excluyeron los casos en los que en el sistema de almacenamiento computacional (RIS) no se dispusiera de adecuado registro del informe final del examen PET-CT y/o del consentimiento firmado.

### **Instrumentación PET-CT**

Todos los estudios fueron realizados en un equipo PET-CT Phillips TruFlight Select (con tecnología Time of Flight - ToF).

Las imágenes fueron adquiridas aproximadamente 60 minutos tras la administración endovenosa de <sup>68</sup>Ga-PSMA o <sup>18</sup>F-PSMA, según disponibilidad de radiotrazador. La actividad administrada fue calculada en base al peso de cada paciente.

La tomografía computada se realizó con medio de contraste yodado endovenoso en la mayoría de los pacientes. En pacientes con antecedente

de alergia leve o dudosa al medio de contraste se les indicó premedicación con glucocorticoides; en aquellos con antecedente de reacción alérgica severa o falla renal crónica etapa IV, no se les administró contraste yodado.

La adquisición de las imágenes se realizó desde vértex hasta muslos. El estudio comenzó con la adquisición del topograma, seguida de la tomografía computada, luego PET, finalizando con una adquisición de CT de tórax en inspiración forzada. En algunos casos, adicionalmente se adquirieron imágenes (CT y PET) tardías de pelvis, post-micción.

Los datos obtenidos fueron procesados por Tecnólogo Médico entrenado en PET-CT, utilizando software Phillips Fusion Viewer®.

La interpretación de las imágenes fue realizada por un médico especialista en medicina nuclear y un médico radiólogo de la unidad de tórax/abdomen-pelvis de Clínica Santa María, obteniéndose como resultado final un informe construido en conjunto.

### Análisis estadísticos

Para variables cuantitativas se calcularon promedio, mediana, desviación estándar y rango, y para el caso de variables categóricas, distribuciones de frecuencias absoluta y porcentual. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas usando el test de Shapiro-Wilk.

Se analizó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la obtención de un examen final positivo, tanto en la evaluación del tumor primario como para diseminación extraprostática, estratificando a la población según riesgo (Gleason y PSA), con ambos radiotrazadores, utilizando test exacto de Fisher.

Se compararon los valores de SUV<sub>máx</sub> en el tumor primario (tomando en consideración el valor máximo en el caso de compromiso multifocal), según radiotrazador utilizado para subgrupos estratificados según riesgo estimado de recidiva (alto versus intermedio/bajo) en base a Gleason y PSA (en los casos en los que se contara con estos antecedentes); para realizar esta comparación se aplicó test de Wilcoxon-Mann-Whitney, debido a la

distribución no paramétrica de los datos (evaluado mediante el test D'Agostino-Pearson).

Se evaluó la correlación entre los valores de SUV<sub>máx</sub> en tumor primario y el GS (como variable continua) para cada radiotrazador, utilizando el coeficiente de correlación de Spearman, dada la distribución no paramétrica de estos datos.

Para efectos de la interpretación final de los exámenes en los sub-grupos estratificados, aquellos clasificados con “equivocos” fueron agrupados con los clasificados como “negativos”.

Para los análisis estadísticos se utilizó Software GraphPadPrism® Versión 9.5.1.

### Consideraciones éticas

Todos los pacientes que acuden a realizarse un estudio PET-CT en Clínica Santa María reciben por escrito un consentimiento informado institucional, el cual firman previo a la realización del examen. En dicho documento, además de explicarse las características del examen, se incluye la autorización para realizar estudios de investigación con los resultados obtenidos en el examen.

Adicionalmente, con fecha 24 de abril de 2023 se obtuvo la aprobación por parte del Comité Ético Científico de Clínica Santa María para la realización del estudio.

## **RESULTADOS:**

### **Características de la población:**

Se incluyeron en total 285 pacientes que fueron referidos a etapificación inicial de cáncer de próstata con PET-CT PSMA, de los cuales 138 (48,4%) fueron estudiados con 18F-PSMA y 147 (51,6%) con 68Ga-PSMA, con una mediana de edad de 66 y 68 años, respectivamente.

En la gran mayoría de los estudios se obtuvo un resultado positivo para detección del tumor primario prostático, con similar porcentaje en ambos radiotrazadores (93,5% con 18F-PSMA y 92,5% con 68Ga-PSMA). Con respecto a la diseminación extraprostática, esta estuvo presente en 31/138 estudios con 18F-PSMA (22,5%) y con 68Ga-PSMA se encontró en 38/147 casos (25,9%).

Respecto al compromiso tumoral primario, éste fue predominantemente multifocal en los estudios con 18F-PSMA (43,5%, n= 60); con 68Ga-PSMA se observó más frecuentemente compromiso unifocal (37,2%, n= 54).

La mediana de SUV<sub>máx</sub> en la lesión tumoral primaria fue de 9,25 y 12,0 para 18F-PSMA y 68Ga-PSMA, respectivamente. Cabe destacar que el valor de SUV<sub>máx</sub> en el tumor primario estuvo disponible en todos los pacientes estudiados con 18F-PSMA (138/138); con 68Ga-PSMA, se contó con ese parámetro en 143/147 pacientes (97,3%). De los 4 pacientes sin SUV<sub>máx</sub> tabulado, 2 de ellos no presentaron focos hipercaptantes sugerentes de lesión tumoral prostática (estudio negativo), 1 fue clasificado como inespecífico y en el caso restante no se explicitó el valor de SUV<sub>máx</sub> puesto que el paciente presentaba concentración anormal de orina radiomarcada en la glándula (cambios postquirúrgicos de RTU previa debido a adenoma prostático), que dificultó la interpretación de las alteraciones a ese nivel.

Se observó compromiso ganglionar en 23/138 (16,7%) pacientes estudiados con 18F-PSMA y en 34/147 (23,1%) casos con 68Ga-PSMA; diseminación a esqueleto en 13,8% (19/138) de estudios con 18F-PSMA y 12,9% (19/147) con 68Ga-PSMA. En un total de 10 casos se encontraron hallazgos sospechosos de corresponder a metástasis de cáncer de próstata a otros órganos, 4 de ellos en los exámenes con 18F-PSMA y 6 con 68Ga-PSMA.

Se contó con el resultado de score de Gleason en 235 del total de los casos (82,5%), 106/235 correspondientes a estudio con 18F-PSMA y 129/235 a 68Ga-PSMA. Aquellos con GS 7 fueron los más frecuentes para ambos radiotrazadores (50,9% con 18F-PSMA y 46,5% para 68Ga-PSMA) seguido por GS 8 (23,6% y 24,8%, respectivamente).

En cuanto al nivel de PSA sérico, este antecedente estuvo disponible en 112 casos (39,3%): 37 pacientes estudiados con 18F-PSMA y en 75 de los casos en los que el examen se realizó con 68Ga-PSMA.

En la tabla I se resumen las características de la población estudiada.

**Tabla I: Características de la población.**

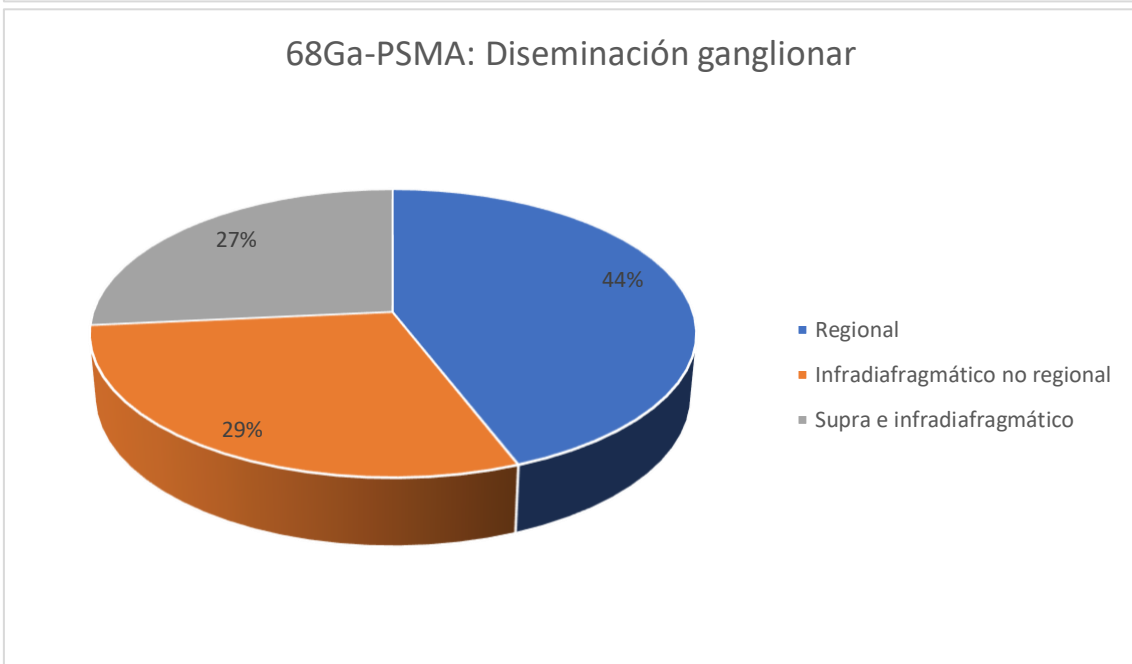
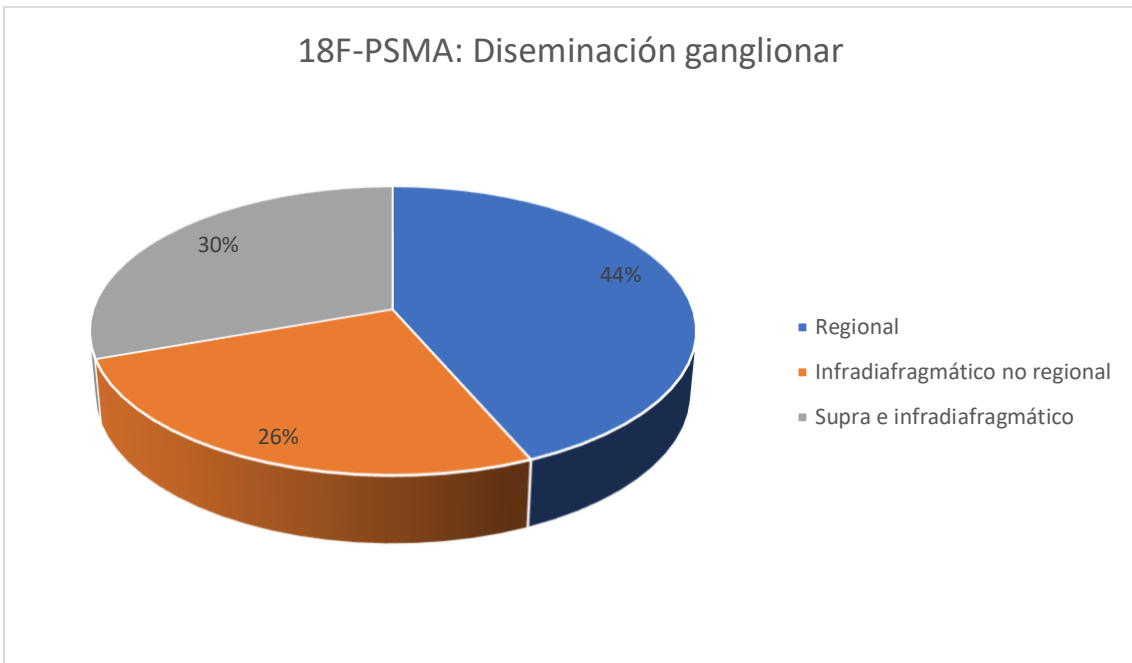
Variable <sup>a</sup>	18F-PSMA (n=138)			68Ga-PSMA (n=147)		
	n	P50 / f	RIC / %	n	P50 / f	RIC / %
Edad	138	66	(60-73)	147	68	(61-72)
PSA (ng/mL)	37	8,5	(5,5-19,7)	75	11,9	(6,8-24,6)
Categoría PSA						
≤20		30	(81,1%)		53	(70,7%)
>20		7	(18,9%)		22	(29,3%)
Gleason	106			129		
5		1	(0,9%)		0	(0,0%)
6		10	(9,4%)		19	(14,7%)
7		54	(50,9%)		60	(46,5%)
8		25	(23,6%)		32	(24,8%)
9		12	(11,3%)		15	(11,6%)
10		4	(3,8%)		3	(2,3%)
SUVmáx lesión prostática primaria	138	9,25	(5,325 – 15,3)	143	12,0	(7 – 23,4)
SUVmáx promedio hígado	138	13,95	(12,025 – 16,15)	145	7,3	(5,8 - 9)
Compromiso próstata	138			145		
Unifocal		49	(35,5%)		54	(37,2%)
Multifocal		60	(43,5%)		45	(31%)
Difusa		26	(18,8%)		45	(31%)
Ausente		0	(0,0%)		0	(0,0%)
Inespecífica		3	(2,2)		1	(0,7%)

Compromiso ganglionar		138		147	
	Sí	23	(16,7%)	34	(23,1%)
	No	99	(71,7%)	93	(63,3%)
	Inespecífico	16	(11,6%)	20	(13,6%)
Compromiso óseo		138		147	
	Sí	19	(13,8%)	19	(12,9%)
	No	100	(72,4%)	120	(81,6%)
	Inespecífico	19	(13,8%)	8	(5,4%)
Otros hallazgos		25		29	
	Sospecha de metástasis CaP	4	(16%)	6	(20,7%)
	Otro tumor no CaP	5	(20%)	3	(10,3%)
	Inflamatorio/Indeterminado	16	(64%)	20	(69%)
Interpretación examen		138		147	
Tumor primario	Positivo	129	(93,5%)	136	(92,5%)
	Negativo	2	(1,4%)	5	(3,4%)
	Equívoco	7	(5,1%)	6	(4,1%)
Diseminación	Positivo	31	(22,5%)	38	(25,9%)
	Negativo	93	(67,4%)	96	(65,3%)
	Equívoco	14	(10,1%)	13	(8,8%)

P50 = mediana, f = frecuencia absoluta, RIC = rango intercuartílico.

a: Las variables cuantitativas se describieron mediante P50 y rango RIC, y las variables categóricas mediante frecuencia y porcentaje. Además, se registra el n que corresponde a la cantidad de registros que contaban con el dato de la variable.

Respecto al compromiso ganglionar considerado positivo en las imágenes (n=23 con 18F-PSMA; n=34 con 68Ga-PSMA), en su mayoría éste alcanzó linfonodos pélvicos (regionales) con ambos radiotrazadores (44% en cada radiotrazador); el segundo lugar en frecuencia fue el compromiso supra e infradiafragmático (30%) con 18F-PSMA, en los estudios con 68Ga-PSMA se extendió hasta linfonodos infradiafragmáticos no pélvicos en el 29% de los casos, según se observa en los gráficos a continuación.





## Interpretación del estudio de acuerdo a riesgo de recidiva:

### a) Según Score de Gleason

Al estratificar a la población de acuerdo a GS de alto riesgo ( $GS \geq 8$ ) versus riesgos intermedio/bajo ( $GS < 8$ ), se obtuvo un informe final positivo en la detección del tumor primario similar con ambos radiotrazadores (87,7% y 87,3% en  $GS < 8$ ; 97,6% y 98% en  $GS \geq 8$ ), con una diferencia estadísticamente significativa en la población estudiada con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ( $p = 0,0497$ ).

La diseminación extraprostática fue positiva en 12,3% y 12,7% de los casos con  $GS < 8$ ; y en 36,6% y 42% con  $GS \geq 8$  (Tablas II y III). Estos resultados fueron estadísticamente significativos con ambos radioligandos de PSMA ( $p = 0,0068$  con  $^{18}\text{F}$ -PSMA y  $p = 0,0002$  con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA).

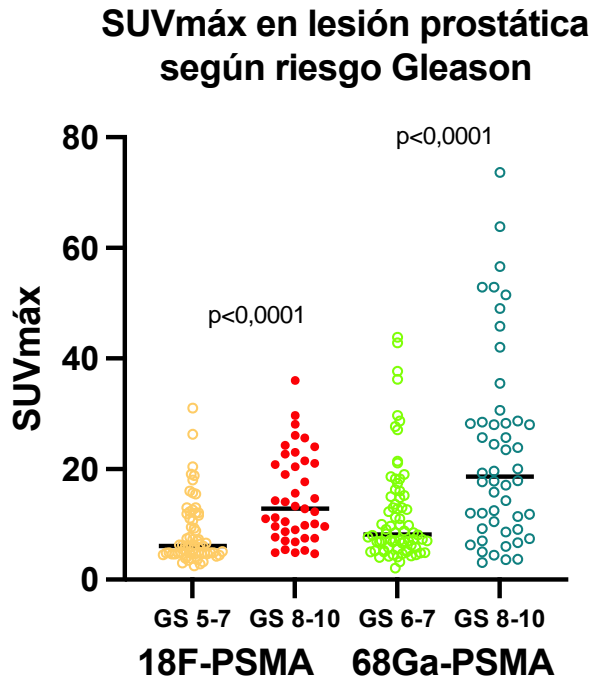
**Tabla II: Interpretación final del estudio para hallazgos en tumor primario según score de Gleason de riesgo intermedio/bajo versus riesgo alto para ambos radiotrazadores**

Gleason	Interpretación	18F-PSMA (n=106)		68Ga-PSMA (n=129)	
		n	(%)	n	(%)
<8		65		79	
	Positivo	57	(87,7%)	69	(87,3%)
	Negativo/Equivoco	8	(12,3%)	10	(12,7%)
$\geq 8$		41		50	
	Positivo	40	(97,6%)	49	(98%)
	Negativo/Equivoco	1	(2,4%)	1	(2%)

**Tabla III: Interpretación final del estudio para diseminación extraprostática según score de Gleason de riesgo intermedio/bajo versus riesgo alto para ambos radiotrazadores**

Gleason	Interpretación	18F-PSMA (n=106)		68Ga-PSMA (n=129)	
		n	(%)	n	(%)
<8		65		79	
	Positivo	8	(12,3%)	10	(12,7%)
	Negativo/Equivoco	57	(87,7%)	69	(87,3%)
≥8		41		50	
	Positivo	15	(36,6%)	21	(42%)
	Negativo/Equivoco	26	(63,4%)	29	(58%)

Al comparar las subpoblaciones estratificadas en base al GS, el SUVmáx de la lesión prostática resultó ser significativamente mayor en los casos con riesgo alto ( $\geq 8$ ), independiente del radiotrazador utilizado.



A continuación se adjunta tabla con las estadísticas descriptivas de los datos agrupados según riesgo en base a GS para ambos radiotrazadores.

	18F-PSMA		68Ga-PSMA	
	GS 5-7	GS 8-10	GS 6-7	GS 8-10
Number of values	65	41	75	50
Minimum	2,500	4,700	2,100	3,100
25% Percentile	4,700	8,200	5,800	9,175
Median	6,100	12,80	8,300	18,60
75% Percentile	11,75	21,25	15,20	28,55
Maximum	31,00	36,00	43,80	73,60
Range	28,50	31,30	41,70	70,50
Mean	8,425	14,83	12,06	23,14
Std. Deviation	5,768	8,007	9,311	17,32
Std. Error of Mean	0,7154	1,250	1,075	2,449

b) Según nivel de PSA

A pesar de la menor población con el nivel de PSA disponible (112/285), los resultados obtenidos al estratificar en base a esta variable fueron:

En los pacientes con PSA  $\leq 20$ , el examen fue positivo en lesión prostática en el 96,7% de los casos con 18F-PSMA (29/30), con 68Ga-PSMA el examen resultó positivo en el 92,5% (49/53); en la evaluación de diseminación extraprostática, esta fue principalmente negativa con ambos radiotrazadores en estas subpoblaciones.

En los casos de alto riesgo (PSA > 20 ng/mL), se obtuvo un informe final positivo para hallazgos en el tumor primario en 100% de los pacientes, independiente del radiotrazador empleado; la diseminación extraprostática estuvo presente en 42,9% (3/7) de los casos con 18F-PSMA y en 54,5% (12/22) con 68Ga-PSMA (Tablas IV y V).

En el análisis estadístico, se encontraron diferencias significativas únicamente para la diseminación extraprostática evaluada con 68Ga-PSMA ( $p = 0,0131$ ), esto último probablemente explicable debido a la menor población con la variable analizada (valor de PSA).

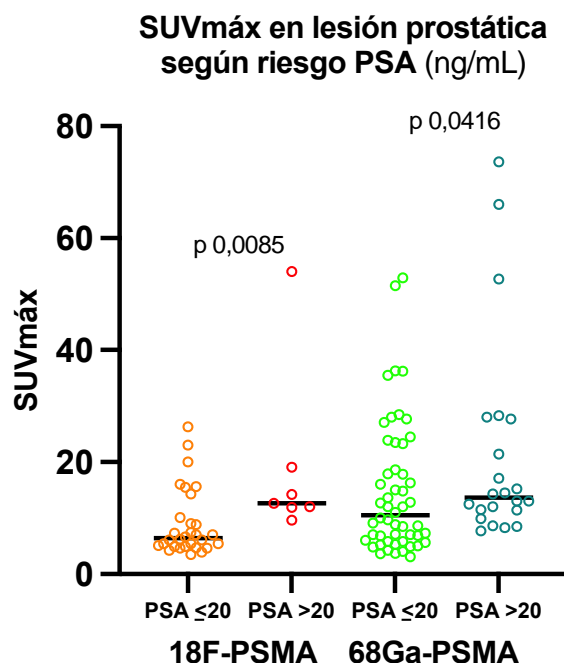
**Tabla IV: Interpretación final del estudio para hallazgos en tumor primario según PSA de riesgo intermedio/bajo versus riesgo alto para ambos radiotrazadores**

PSA	Interpretación	18F-PSMA		68Ga-PSMA	
		(n=37)		(n=75)	
		n	(%)	n	(%)
$\leq 20$		30		53	
	Positivo	29	(96,7%)	49	(92,5%)
	Negativo/Equívoco	1	(3,3%)	4	(7,5%)
> 20		7		22	
	Positivo	7	(100%)	22	(100%)
	Negativo/Equívoco	0	(0,0%)	0	(0,0%)

**Tabla V: Interpretación final del estudio para diseminación extraprostática según PSA de riesgo intermedio/bajo versus riesgo alto para ambos radiotrazadores**

PSA	Interpretación	18F-PSMA (n=37)		68Ga-PSMA (n=75)	
		n	(%)	n	(%)
≤20		30		53	
	Positivo	5	(16,7%)	12	(22,6%)
	Negativo/Equívoco	25	(83,3%)	41	(77,4%)
>20		7		22	
	Positivo	3	(42,9%)	12	(54,5%)
	Negativo/Equívoco	4	(57,1%)	10	(45,5%)

El SUVmáx obtenido en la lesión primaria fue significativamente mayor en los pacientes con PSA de alto riesgo, tanto para los estudios realizados con 18F-PSMA como en aquellos con 68Ga-PSMA.



La tabla a continuación resume las estadísticas descriptivas de los datos agrupados según riesgo en base a PSA para ambos radiotrazadores.

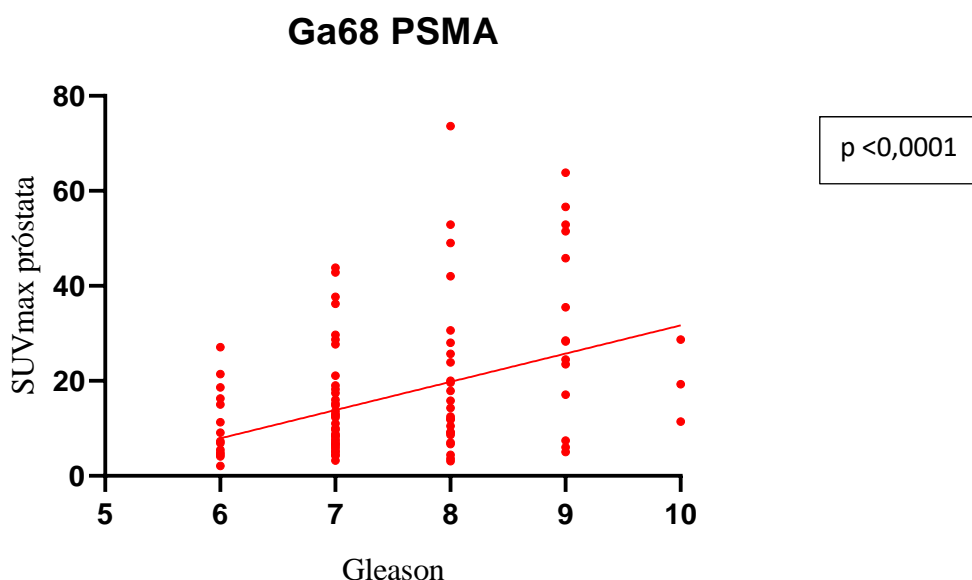
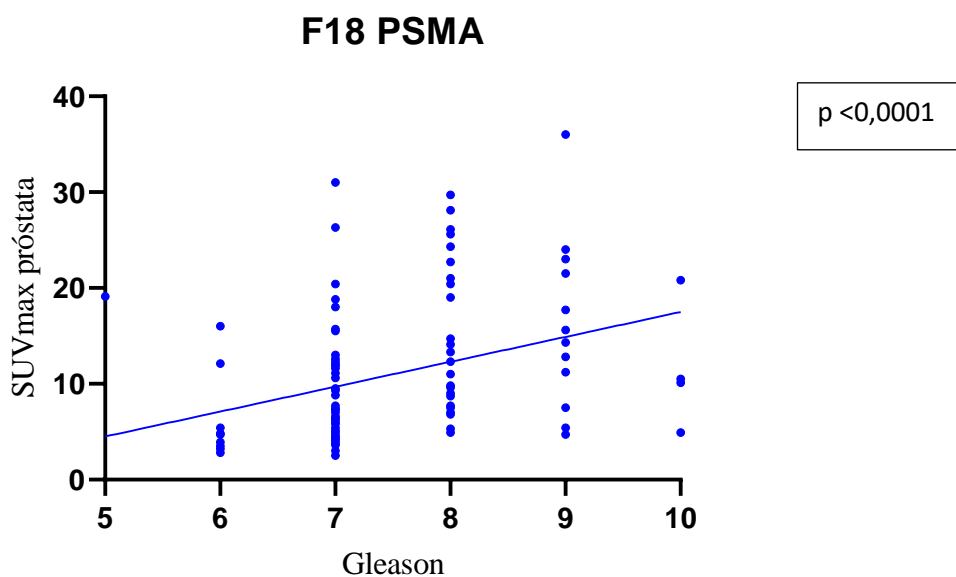
	18F-PSMA		68Ga-PSMA	
	PSA $\leq$ 20	PSA >20	PSA $\leq$ 20	PSA >20
Number of values	30	7	52	22
Minimum	3,500	9,600	3,100	7,700
25% Percentile	4,900	11,90	5,850	11,03
Median	6,400	12,60	10,50	13,65
75% Percentile	11,15	19,10	22,13	27,78
Maximum	26,30	54,00	52,90	73,60
Range	22,80	44,40	49,80	65,90
Mean	8,963	19,06	14,87	21,60
Std. Deviation	6,013	15,69	11,88	18,65
Std. Error of Mean	1,098	5,930	1,648	3,977

Cabe destacar que entre los pacientes estudiados con 18F-PSMA, se obtuvo valor de PSA >20 en sólo 7 casos; sin embargo, pese a ser un subgrupo de datos marcadamente menor (en comparación con los otros subgrupos),

esto no afecta el resultado de la prueba de Mann-Whitney (significancia estadística).

### Correlación entre Score de Gleason y SUVmáx en tumor primario:

Para ambos radiotrazadores, se obtuvo una correlación positiva entre el score de Gleason y el SUVmáx en el tumor prostático (correlación de Spearman), lo cual fue estadísticamente significativo, según se demuestra en los gráficos a continuación:



**Gráficos: Correlación según Spearman entre valores de Gleason y SUVmáx en próstata para F18-PSMA (superior) y Ga68-PSMA (inferior).**

La correlación fue discretamente mayor en los exámenes realizados con 18F-PSMA ( $r = 0,4498$ ; IC 95%: 0,2781 – 0,5936) que en aquellos en los que se realizó con 68Ga-PSMA ( $r = 0,3843$ ; IC 95%: 0,2181 – 0,5289), con una



pendiente ascendente más marcada con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, esto último en correlato con un rango más amplio en los valores de  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  obtenidos al emplear este radiotrazador.

## **DISCUSIÓN:**

En este trabajo que incluyó retrospectivamente a 285 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de próstata, derivados para etapificación inicial con PET-CT PSMA, utilizando 18F-PSMA o 68Ga-PSMA según la disponibilidad de radiotrazador al realizar el examen. Se detectó imagenológicamente el tumor primario en el 93% de la población (265 de un total de 285 casos incluidos), 129 de ellos estudiados con 18F-PSMA y 136 con 68Ga-PSMA. Los resultados muestran que la detectabilidad del primario fue similar con ambos radiotrazadores (93,5% y 92,5% con 18F-PSMA y 68Ga-PSMA, respectivamente). Al evaluar la detectabilidad respecto a la diseminación extraprostática, los resultados entre ambos radiotrazadores también fue similar, resultando en 22,5% de estudios positivos con 18F-PSMA y 25,9% con 68Ga-PSMA.

El método de imágenes más ampliamente utilizado actualmente para la etapificación local del tumor primario es la RNMmp de próstata; utiliza el sistema PI-RADS para clasificar las lesiones prostáticas en función de la probabilidad de corresponder a lesiones tumorales en una escala de 5 puntos (30). Este sistema de clasificación presenta sensibilidad de 89% y especificidad 73% para el diagnóstico de cáncer de próstata (31). Además, esta técnica tiene utilidad para dirigir la toma de muestra en la biopsia diagnóstica. El estudio PRECISION reportó que la RNM como método de imagen para guiar la biopsia, aumentó la tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (ISUP  $\geq 2$ ) de 26% a 38%, en comparación con la biopsia guiada por ultrasonido (32). En la literatura existen algunos reportes que evalúan el aporte del PET-CT PSMA, ya sea por sí solo o en conjunto con la RNM, para guiar la biopsia. El estudio prospectivo multicéntrico PRIMARY, que comparó el rendimiento del PET-CT PSMA con la RNM para el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo, demostró que el PET-CT PSMA implicó aumento del VPN (80% versus 72%) y sensibilidad (90% versus 83%) en comparación con la RNM por sí sola, aunque sin significancia estadística; por otro lado, el uso combinado del PET-CT PMSA + RNM mejoró significativamente el VPN (91% versus 72%) y la sensibilidad (97% versus 83%) (33).

El PET-CT PSMA se incluye en algunas guías internacionales, como las de la Sociedad Europea de Urología, en la etapificación inicial de pacientes con riesgo alto de recidiva y en algunos pacientes de riesgo intermedio con características desfavorables (34), puesto que ha demostrado mejorar la detección de compromiso linfonodal y/o a distancia en comparación con las técnicas convencionales (3).

Si bien estas recomendaciones no son completamente aplicables en nuestro medio, puesto que actualmente el PET-CT no está tan ampliamente disponible (en comparación con las técnicas convencionales), los resultados de este trabajo apuntan a demostrar la utilidad de la técnica y a justificar la necesidad de una implementación más amplia del PET-CT.

El año 2018 se publicó el trabajo *Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation* (PROMISE) en el que se propuso un sistema de clasificación TNM basado en imágenes moleculares, “miTNM”, que permitiría estandarizar el reporte de los hallazgos del PET-CT PSMA y facilitar la reproducibilidad en la interpretación de las imágenes, lo cual es fundamental para la implementación de esta técnica en la práctica clínica (35). Recientemente se publicó una nueva versión de este sistema de evaluación (PROMISE V2), el cual además de actualizar el sistema de etapificación miTNM, incluye un score de 5 puntos para describir los patrones de captación de PSMA en la glándula prostática (score PRIMARY), a partir de un análisis post-hoc del ensayo PRIMARY. En dicho análisis, este score demostró sensibilidad 88%, especificidad 64%, VPP 76% y VPN 81% para la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo; esto abre la puerta a que el PET-CT PSMA pudiera ser considerado incluso para el diagnóstico inicial de cáncer de próstata, para lo cual se necesitan mayores investigaciones a futuro que avalen esta indicación (36).

En esta revisión también se demostró que los valores de SUV<sub>máx</sub> en la lesión tumoral primaria fueron significativamente mayores en los casos estratificados de alto riesgo ( $GS \geq 8$  ó  $PSA > 20$ ) con ambos radiotrazadores, en concordancia con el grupo de pacientes en quienes la indicación de etapificación inicial utilizando PET-CT PSMA está aceptada. Asimismo, al analizar la correlación entre los valores de SUV<sub>máx</sub> en tumor primario y GS (valores continuos), ésta resultó positiva con ambos radiotrazadores, en

correlato con estudios previos en los que se ha reportado la asociación entre intensidad de captación de PSMA y mayor grado de agresividad del tumor en la histología (37).

#### Limitaciones:

El estudio fue retrospectivo, lo que implica ciertas limitaciones en cuanto a la estandarización del protocolo de adquisición de los exámenes y la interpretación de las imágenes. Aunque se realizó en un solo centro, lo que teóricamente minimiza la variabilidad, no hay un estándar de reporte debido a que diferentes operadores interpretaron los hallazgos. Además, no se realizó una comparación directa entre los radiotrazadores utilizados, lo que hubiera requerido que cada paciente se estudiase con los 2 radiotrazadores incluidos en el análisis. Los estudios se llevaron a cabo utilizando el radioligando de PSMA que estuviera disponible en el momento del examen, lo que limita la extrapolación de los resultados. A pesar de que se obtuvo una detectabilidad similar en esta revisión retrospectiva, estos resultados por sí solos no permiten aseverar la equivalencia en el rendimiento de los distintos ligandos de PSMA, como se suele considerar en la literatura (24).

## **CONCLUSIÓN:**

En este análisis retrospectivo se evaluó la efectividad del PET-CT PSMA en la detección de enfermedad en pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de próstata. Los resultados indican que la técnica detectó el tumor primario en más del 90% de la población, lo que demuestra su elevado rendimiento. Es importante destacar que tanto el 18F-PSMA como el 68Ga-PSMA tuvieron una frecuencia similar de detección tanto para el tumor primario como en la evaluación de diseminación extraprostática, por lo que ambas opciones pueden ser consideradas para su uso clínico.

En conclusión, la alta eficacia del PET-CT PSMA lo convierte en una herramienta valiosa para el estudio de cáncer de próstata. Su implementación más amplia permitiría aumentar la detección temprana de la enfermedad, lo que a su vez podría mejorar tanto los resultados terapéuticos, así como la calidad de vida de los pacientes. A futuro incluso se podría validar su uso como método de diagnóstico inicial, para lo cual se requieren mayores investigaciones que así lo avalen. Esto denota la importancia de la técnica, que está en constante desarrollo para mejorar su aporte en el ámbito de la oncología.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- (1) IARC, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Acceso en marzo 2023].
- (2) <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (Acceso en marzo de 2023)
- (3) Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7
- (4) Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
- (5) Mottet, Nicolas et al. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent." *European urology* vol. 79,2 (2021): 243-262. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042
- (6) Mottet, N., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 2023. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- (7) Naji L, Randhawa H, Sohani Z, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2018;16:149–54.
- (8) Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
- (9) Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581.
- (10) Guía Clínica AUGÉ: Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más. MINSAL, 2015.
- (11) Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016; 69:428.

- (12) NCCN guidelines disponibles en línea en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site) (Acceso en marzo de 2023).
- (13) de Rooij, M., et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 233.
- (14) Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387–95.
- (15) Lindholm H, Staaf J, Jacobsson H, Brolin F, Hatherly R, Sánchez-Crespo A. Repeatability of the Maximum Standard Uptake Value (SUVmax) in FDG PET. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2014;23(1):16-20. doi:10.4274/Mirt.76376
- (16) Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. 18F-NaF-PET/ CT and 99mTc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Semin Nucl Med*. 2016;46:491–501.
- (17) Kitajima, Kazuhiro et al. “Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer.” *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association* vol. 21,1 (2014): 12-23. doi:10.1111/iju.12250
- (18) Li, R., Ravizzini, G.C., Gorin, M.A. et al. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 21, 4–21 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0007-8>
- (19) Gusman, Mariya et al. “Review of 18F-Fluciclovine PET for Detection of Recurrent Prostate Cancer.” *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* vol. 39,3 (2019): 822-841. doi:10.1148/rg.2019180139
- (20) Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. 2016;13:226–35.
- (21) Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans,

- Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med.* 2015;56(11):1697-705.
- (22) Shen, Kai et al. "The Evolving Role of 18F-FDG PET/CT in Diagnosis and Prognosis Prediction in Progressive Prostate Cancer." *Frontiers in oncology* vol. 11 683793. 29 Jul. 2021, doi:10.3389/fonc.2021.683793
- (23) Alva-Sánchez H, Quintana-Bautista C, Martínez-Dávalos A, Ávila-Rodríguez MA, Rodríguez-Villafuerte M. Positron range in tissue-equivalent materials: experimental microPET studies. *Phys Med Biol.* 2016;61(17):6307-6321. doi:10.1088/0031-9155/61/17/6307
- (24) Fendler, W.P., Eiber, M., Beheshti, M. et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50, 1466–1486 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06089-w>
- (25) Rauscher I, Krönke M, König M, et al. Matched-Pair Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2020;61(1):51-57. doi:10.2967/jnumed.119.229187
- (26) Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol.* 2021. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3771>.
- (27) Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, Carroll PR, Pouliot F, Probst S, et al. A phase 2/3 prospective multicenter study of the diagnostic accuracy of prostate specific membrane antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in prostate cancer patients (OSPNEY). *J Urol.* 2021;206:52–61. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001698>.
- (28) Adnan A, Basu S. PSMA Receptor-Based PET-CT: The Basics and Current Status in Clinical and Research Applications. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(1):158. Published 2023 Jan 3. doi:10.3390/diagnostics13010158



- (29) Fendler WP, Weber M, Iravani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25:7448–54.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1050>
- (30) Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol* 2016; 69:41.
- (31) Woo S, Suh CH, Kim SY, et al. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2017; 72:177.
- (32) Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378:1767.
- (33) Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol.* 2021;80(6):682-689. doi:10.1016/j.eururo.2021.08.002
- (34) Fanti S, Briganti A, Emmett L, et al. EAU-EANM Consensus Statements on the Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Prostate Cancer and with Respect to [177Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(5):530-536.  
doi:10.1016/j.euo.2022.05.003
- (35) Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018;59:469–78.
- (36) R. Seifert, L. Emmett, S.P. Rowe et al., Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials

(PROMISE V2), *Eur Urol* (2023),

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.02.002>

- (37) Roberts MJ, Morton A, Donato P, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT tumour intensity pre-operatively predicts adverse pathological outcomes and progression-free survival in localised prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:477–82.

## ANEXOS:

### Base de datos 18F-PSMA:

edad	PSA	GS	Comp. próstata	SUVmax próstata	SUVmax prom. higado	Ganglios	Compr. óseo	Interpr.	Disem. extraprost.	Localiz. gangl.
69	2,4	7	2	4,6	13,3	2	2	1	2	5
58	3,26	7	2	5,4	19,2	2	2	1	2	5
65	4,02	7	2	4,2	14,7	2	2	1	2	5
60	4,11	6	5	3,9	10	2	2	2	2	5
59	4,84	7	2	8,8	23	3	3	1	3	1
62	5,1	10	2	10,1	17,9	1	3	1	1	1
55	5,2	8	2	4,9	13,2	2	2	1	2	5
56	5,3	7	2	6,1	17,1	2	3	1	3	5
73	5,48	7	1	7,4	13,3	2	2	1	2	5
73	5,5	6	1	3,5	11,4	2	2	1	2	5
72	6,29	7	2	26,3	16,8	2	2	1	2	5
80	6,3	-	2	14,3	13,9	1	1	1	1	4
70	6,47	7	2	7	20	2	3	1	3	5
66	6,5	6	1	4,7	15,1	2	2	1	2	5
64	6,55	7	2	6,6	19,6	3	2	1	3	2
49	6,58	9	2	5,4	19	2	2	1	2	5
70	7,4	7	1	4,6	13	2	3	1	3	5
64	7,4	-	2	5,1	12,5	2	3	1	3	5
83	8,5	7	2	6,1	13,3	2	2	1	2	5
56	9,27	7	2	15,5	15,9	2	2	1	2	5
53	9,56	6	1	5,4	13	2	2	1	2	5
77	9,8	9	2	15,6	8,9	2	2	1	2	5
83	13,1	9	1	23	13	1	2	1	1	1
72	15,5	7	2	6,2	9,9	2	2	1	2	5
63	15,9	7	3	4,9	14	2	2	1	2	5
55	16	7	2	7,3	14	2	1	1	1	5
75	17,7	-	1	7	13,9	3	2	1	2	5
64	19,7	8	1	9	13	1	2	1	1	2
71	20	6	2	16	11,9	2	2	1	2	5
76	20	-	2	20	11,7	2	2	1	2	5
55	20	5	2	19,1	17,5	1	2	1	1	1
73	20,4	8	1	9,6	11,9	2	2	1	2	5
75	21	7	1	12,6	15,8	3	2	1	2	5
65	22	7	1	12	13	2	2	1	2	5
62	32,7		2	14,2	11,3	2	2	1	2	5
78	125	-	3	54	17,3	1	1	1	1	1
63	5000	7	3	11,9	5,7	1	1	1	1	4

73	10	2	10,5	12,5	1	1	1	1	1
68	8	2	7,5	15	1	1	1	1	1
68	9	2	14,3	16	1	1	1	1	2
64	-	2	17,2	14	1	1	1	1	4
60	-	2	12	13	1	1	1	1	4
68	9	3	36	15	1	1	1	1	4
75	9	2	7,5	10,8	1	1	1	1	4
57	9	3	21,5	12,5	1	1	1	1	4
73	8	3	14,1	10	2	1	1	1	5
69	6	3	3,2	14,2	2	1	1	1	5
78	8	1	24,3	12	2	1	1	1	5
78	8	2	28,1	19,7	2	1	1	1	5
61	8	3	9,6	19,7	2	1	1	1	5
70	-	2	5,8	10	2	1	1	1	5
63	-	3	21	11,2	3	1	1	1	2
72	7	2	20,4	12,4	1	2	1	1	1
64	-	3	30,9	12,4	1	2	1	1	1
55	7	1	18,8	19,6	1	2	1	1	1
60	7	1	11,6	13,4	1	2	1	1	2
68	8	2	8,7	13,6	1	2	1	1	2
57	7	2	18	12,3	1	2	1	1	2
78	9	1	12,8	12,1	1	3	1	1	1
73	-	3	21	20	1	3	1	1	2
71	7	1	6,3	14,6	2	2	1	2	5
72	-	3	3,7	13,1	2	2	1	2	5
75	9	2	24	19	2	2	1	2	5
65	6	1	4,8	19,4	2	2	1	2	5
56	6	1	12,1	13,2	2	2	1	2	5
72	7	2	9,5	15,8	2	2	1	2	5
69	7	1	6	17	2	2	1	2	5
50	7	1	9,3	8,1	2	2	1	2	5
50	7	1	5,1	8,5	2	2	1	2	5
44	7	2	4,1	14,4	2	2	1	2	5
58	7	2	13	15,9	2	2	1	2	5
81	7	2	6,3	11,9	2	2	1	2	5
64	7	2	11,1	9,5	2	2	1	2	5
76	7	2	13	13,8	2	2	1	2	5
44	7	2	4,8	10,9	2	2	1	2	5
66	7	2	4,7	12,3	2	2	1	2	5
50	7	2	3,8	13,5	2	2	1	2	5
63	7	3	7,7	14,8	2	2	1	2	5
74	7	3	10,6	15,2	2	2	1	2	5
60	7	5	2,5	22,9	2	2	2	2	5

55	7	3	4,4	12	2	2	3	2	5
62	7	3	3,6	14,2	2	2	3	2	5
56	7	5	5,8	13	2	2	3	2	5
76	8	1	25,6	10,3	2	2	1	2	5
74	8	1	9,8	15,5	2	2	1	2	5
54	8	1	29,7	12	2	2	1	2	5
60	8	1	12,3	16,5	2	2	1	2	5
69	8	1	22,7	20,3	2	2	1	2	5
51	8	1	7	17	2	2	1	2	5
76	8	1	26,1	17,9	2	2	1	2	5
67	8	1	20,4	16,9	2	2	1	2	5
80	8	1	14,7	9,7	2	2	1	2	5
75	8	2	13,3	16	2	2	1	2	5
70	8	2	21	10	2	2	1	2	5
74	8	3	7,7	9,6	2	2	1	2	5
70	8	3	19	12,7	2	2	1	2	5
67	9	2	4,7	18	2	2	1	2	5
75	9	1	17,7	15,5	2	2	1	2	5
75	10	3	20,8	11,5	2	2	1	2	5
57	10	3	4,9	15	2	2	3	2	5
70	-	1	13,3	13,7	2	2	1	2	5
68	-	2	5	15,2	2	2	1	2	5
68	-	1	18	19,7	2	2	1	2	5
67	-	1	7,7	14	2	2	1	2	5
73	-	1	11,7	16,9	2	2	1	2	5
57	-	1	10,8	22	2	2	1	2	5
55	-	1	14	13	2	2	1	2	5
65	-	1	51	15	2	2	1	2	5
69	-	2	14,3	15,8	2	2	1	2	5
72	-	2	6,8	5,9	2	2	1	2	5
59	-	2	7,4	10	2	2	1	2	5
60	-	3	5	15,8	2	2	1	2	5
50	-	3	15,6	25,8	2	2	1	2	5
66		1	8,3	15,5	2	2	1	2	5
77		1	10,8	3,6	2	2	1	2	5
74		1	9,2	10	2	2	1	2	5
66	7	2	12,3	11,1	3	2	1	2	5
65	7	2	6,4	16	3	2	1	2	5
59		2	18,1	11	3	2	1	2	5
76	-	3	6,8	15,9	3	2	1	2	5
64	9	2	11,2	13,9	3	2	1	2	5
62	7	1	4,9	15	3	2	3	2	5
65	7	1	31	17	3	2	1	2	5

69	6	2	2,8	18,4	3	2	1	2	5
58	7	1	7,3	16,9	2	3	1	2	5
63	7	2	4,9	18	2	3	1	2	5
70	7	2	4,7	10,6	2	3	1	2	5
75	7	2	4,8	12,2	2	3	1	2	5
62	7	3	3	14,8	2	3	1	2	5
56	8	1	6,8	13,5	2	3	1	2	5
59	7	2	5	18,5	3	2	1	3	1
66	6	1	4,9	15,7	3	2	1	3	2
65	7	1	15,7	16,2	3	2	1	3	3
69	7	3	4,5	16,4	2	3	3	3	5
68	7	3	4,8	8,3	2	3	3	3	5
64	8	1	11	14,6	2	3	1	3	5
70	8	2	5,3	13,8	2	3	1	3	5
54	-	1	8,8	8,8	2	3	1	3	5

Base de datos 68Ga-PSMA:

edad	PSA	GS	Comp. próstata	SUVmax próstata	SUVmax prom. hígado	Ganglios	Compr. óseo	Interpr.	Disem. extraprost.	Localiz. gangl.
54	3,7	6	3	6,9		2	2	1	2	5
65	6,5	6	1	4,9	6,2	2	2	1	2	5
68	6,9	6	1	16,3	9,6	2	2	1	2	5
47	9,1	6	2	4	5,4	3	2	1	2	5
77	10,61	6	1	15	9,5	2	2	1	2	5
62	11,9	6	1	27,1	4,7	3	2	1	2	5
59	12,41	6	3	9,1	11	2	2	1	2	5
66	13,78	6	3	18,6	8,5	2	2	1	2	5
75	77,7	6	3	21,4	3,2	2	2	1	2	5
70		6	1	4,5	8,1	2	2	1	2	5
65		6	2	7	8	2	2	1	2	5
69		6	2	11,3	8,7	2	2	1	2	5
61		6	3	5,5	7,2	2	2	2	2	5
70		6	3	2,1	6,7	2	2	2	2	5
64		6			5,4	2	2	2	2	5
69		6	2	4,1	6,4	2	2	3	2	5
74		6	3	7,3	4,9	3	2	1	2	5
50		6	2	7,1	7,2	2	3	1	3	5
70		6	3		5,7	3	2	3	3	1
74	4,11	7	3	27,7	8	2	2	1	1	5
57	13	7	3	11	6	1	2	1	1	1
60	668,9	7	3	8,3	5,5	1	1	1	1	4
60	1191	7	1	7,7	4,4	1	1	1	1	4
67		7	3	19	6,5	1	2	1	1	1
72		7	1	37,7	11,3	1	1	1	1	1
61		7	2	6,8	8,1	1	1	1	1	1
65		7	2	8,1	5,2	1	2	1	1	1
77		7	3	43,8	9,6	1	1	1	1	2
60		7	2	6,6	5,6	1	2	1	1	2
71	1,28	7	1	9,7	6,7	2	2	1	2	5
62	2,5	7	1	5	8,7	3	2	1	2	5
49	3,74	7	1	10	9,2	2	2	1	2	5
46	4,1	7	2	4,8	10,5	2	2	1	2	5
75	4,4	7	2	5,8	9	2	2	1	2	5
66	4,55	7	3	7	15,7	3	2	3	2	5
55	4,6	7	3	5,3	9,9	2	2	3	2	5
47	5	7	2	4,2	4,6	2	2	1	2	5
43	5,25	7	2	8,8	8,2	2	2	1	2	5
72	5,42	7	1	5,2	7,1	2	3	1	2	5

73	5,5	7	2	16	6,5	2	2	1	2	5
69	6,7	7	2	5,8	7,7	2	2	1	2	5
68	6,75	7	1	6,8	6,6	2	2	1	2	5
60	6,78	7	1	7	4,1	2	2	1	2	5
67	6,9	7	1	12,7	6,9	3	2	1	2	5
65	8	7	1	8,5	12,5	2	2	1	2	5
71	8,6	7	2	12,8	14,7	2	2	1	2	5
63	11,4	7	1	7,3	8,2	2	2	1	2	5
73	12	7			6,6	2	2	3	2	5
49	12,39	7	2	7,1	11,4	2	2	1	2	5
71	17,13	7	1	13,6	8,4	2	2	1	2	5
62	19	7	2	23,3	5,8	3	2	1	2	5
57	23	7	1	9,9	7,5	3	2	1	2	5
76	24	7	1	13	7,6	2	2	1	2	5
69	26,3	7	1	15,2	10,4	2	2	1	2	5
68		7	3	4,5	5,6	2	2	2	2	5
54		7	3	5	5,1	2	2	1	2	5
69		7	1	28,7	6,3	2	2	1	2	5
72		7	1	6,9	5,1	2	2	1	2	5
60		7	1	18,2	12	2	2	1	2	5
64		7	1	4,3	4	2	2	1	2	5
74		7	1	9,8	5,3	2	2	1	2	5
52		7	1	17,4		2	2	1	2	5
69		7	2	12,3	9,2	2	2	1	2	5
65		7	2	8	6,6	2	2	1	2	5
65		7	2	5,3	8,8	2	2	1	2	5
65		7	2	4,7	7,6	2	2	1	2	5
59		7	2	5	7,6	2	2	1	2	5
61		7	3	21,1	12,5	2	2	1	2	5
58		7	3	7,2	12	2	2	1	2	5
60		7	5		16	2	2	2	2	5
48		7	2	6,2	8,2	3	2	1	2	5
68	9,13	7	2	14,8	9,3	3	3	1	3	2
63	20	7	2	36,2	5,9	2	3	1	3	5
65	21,43	7	3	8,5	10,3	3	2	1	3	1
72	27,3	7	1	13	8,1	3	2	1	3	1
51		7	1	18,2	6,4	2	3	1	3	5
53		7	2	3,2	6,5	2	3	1	3	5
65		7	1	42,8	17	3	2	1	3	1
61		7	1	29,7	14	3	2	1	3	3
72	4	8	1	17,9	8,5	1	2	1	1	2
65	12,1	8	3	3,7	8,3	1	2	1	1	4
64	12,9	8	3	28	5,8	1	2	1	1	1

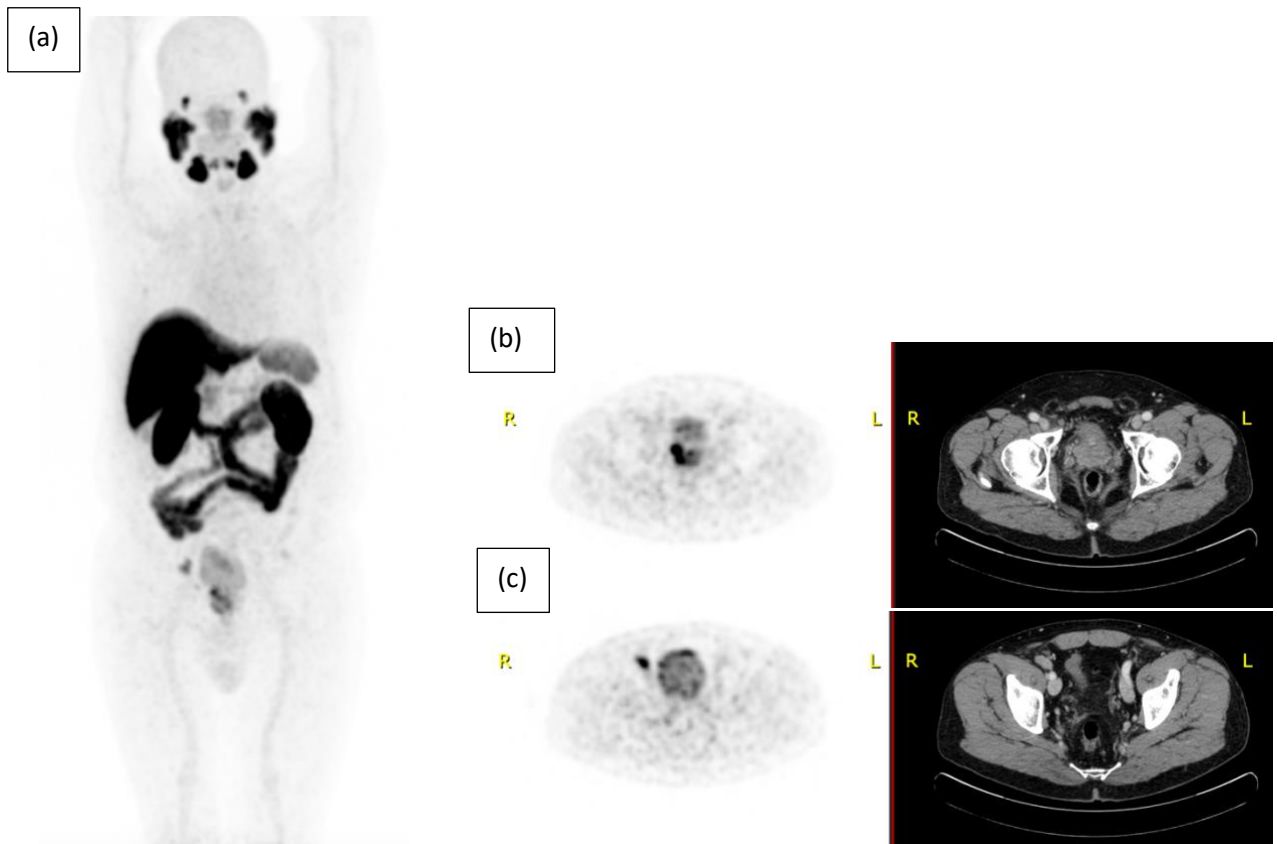


61	24,6	8	3	12,5	4,8	1	2	1	1	2
61	29,9	8	3	14,3	6,4	1	2	1	1	1
66	160	8	3	73,6	9	1	1	1	1	2
69	>60	8	3	8,6	6,8	1	2	1	1	4
67		8	1	30,6	7,7	1	1	1	1	1
70		8	1	11,8	6	2	1	1	1	5
68		8	1	20	6,8	2	1	1	1	5
76	6,11	8	1	23,9	9,8	2	2	1	2	5
68	9,2	8	1	3,6	3,7	2	2	1	2	5
70	11,04	8	2	12	14,4	2	2	1	2	5
68	11,4	8	2	12	6,1	2	2	1	2	5
63	12	8	1	17,8	8,9	2	2	1	2	5
59	14	8	1	3,1	4,1	2	2	3	2	5
72	30	8	2	28	5,1	2	2	1	2	5
76		8	2	17,7	4,1	2	2	1	2	5
69		8	1	25,7	7,5	2	2	1	2	5
69		8	1	10,5	7,2	2	2	1	2	5
71		8	1	19,6	7,3	2	2	1	2	5
80		8	1	9,2	4	2	2	1	2	5
72		8	1	42	6,3	2	2	1	2	5
76		8	2	28,2	7,3	2	2	1	2	5
69		8	2	49	6,4	2	2	1	2	5
68		8	2	15,8	4,6	2	2	1	2	5
43		8	2	6,7	6,6	2	2	1	2	5
78		8	3	52,9	9,8	2	2	1	2	5
76		8	3	4,4	4	2	2	1	2	5
57		8	3	9,1	5	2	2	1	2	5
82		8	2	7	6,5	3	2	1	2	5
73		8	3	25,7	9,9	3	2	1	3	1
46	8,3	9	1	52,9	7,7	1	2	1	1	1
65	8,43	9	1	28,5	8,4	1	1	1	1	2
55	10,8	9	2	6	5,2	1	2	1	1	1
71	13,68	9	2	35,5	5,1	1	2	1	1	1
74	13,9	9	3	51,5	12	1	2	1	1	2
64	25,7	9	1	28,3	10,5	1	2	1	1	1
72		9	3	63,8	6,6	1	1	1	1	1
69		9	2	45,8	4,5	1	2	1	1	1
80		9	1	5	8,3	1	2	1	1	2
68		9	3	56,6	3,8	1	1	1	1	4
72	4,54	9	3	23,5	9,4	2	2	1	2	5
79	13,3	9	1	24,5	6,4	2	2	1	2	5
71	30	9	2	17,1	6,5	3	2	1	2	5
76		9	3	7,4	7,5	2	2	1	2	5

74		9	3	6,3	8,3	2	2	1	2	5
68	87,38	10	3	11,4	6,4	1	1	1	1	4
69		10	1	19,3	9,3	2	2	1	2	5
71		10	3	28,7	5,8	2	2	1	2	5
73	7,12	-	2	5,6	8,7	2	1	1	1	5
63	961	-	3	12	4,9	1	1	1	1	4
62	8,1		3	36,3	5,5	1	1	1	1	2
91	379		1	11,5	7,9	1	1	1	1	2
69	1889		3	27,7	5,4	1	1	1	1	1
66	>100		2	14,5	5,1	1	2	1	1	4
57			3	18,4	8	1	1	1	1	4
70	9,8		2	8,6	8,3	2	2	1	2	5
65	74,4		1	52,7	9,8	2	3	1	2	5
83	108		3	66	7	2	2	1	2	5
56			3	10,3	5,9	2	2	1	2	5
63			1	19,5	9,6	2	2	1	2	5
52			1	9,8	6,6	2	2	1	2	5
78			1	21,7	7,7	2	2	1	2	5
66			3	24	8	2	2	1	2	5
86			2	35,9	11,5	2	3	1	2	5
72			2	10,8	9,7	3	2	1	3	1
75			2	17	12,6	3	2	1	3	1

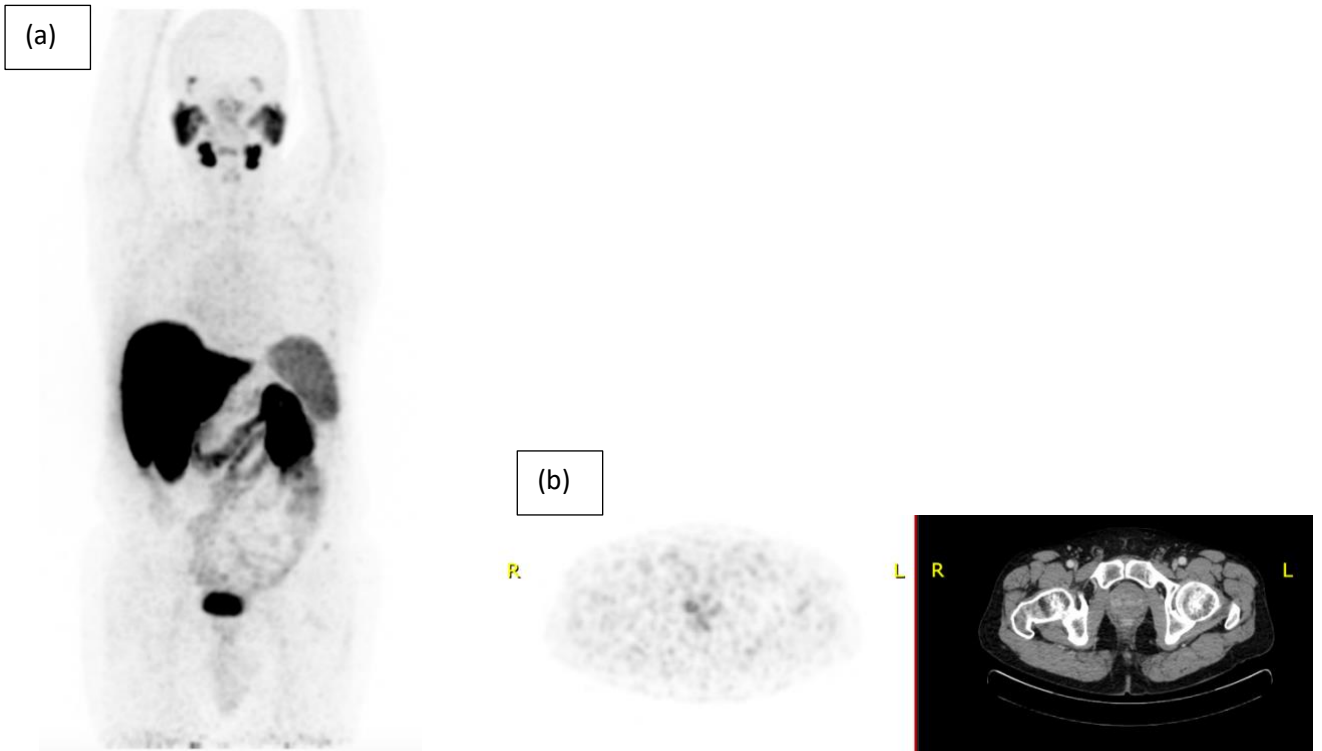
## Casos clínicos 18F-PSMA:

1.-



Hombre de 62 años derivado para etapificación inicial de cáncer de próstata GS 10, PSA 5,1 ng/mL con PET-CT 18F-PSMA. En la imagen MIP (a) se puede observar actividad en los sitios habituales de distribución, más marcado en hígado, glándulas salivales mayores, glándulas lagrimales y riñones. Destaca concentración anormalmente aumentada en próstata, sospechosa de corresponder al tumor primario, SUVmax 10,1 (b) y en ganglios iliacos externos derechos, el de mayor tamaño de 12 mm con SUVmáx 6,7 (c).

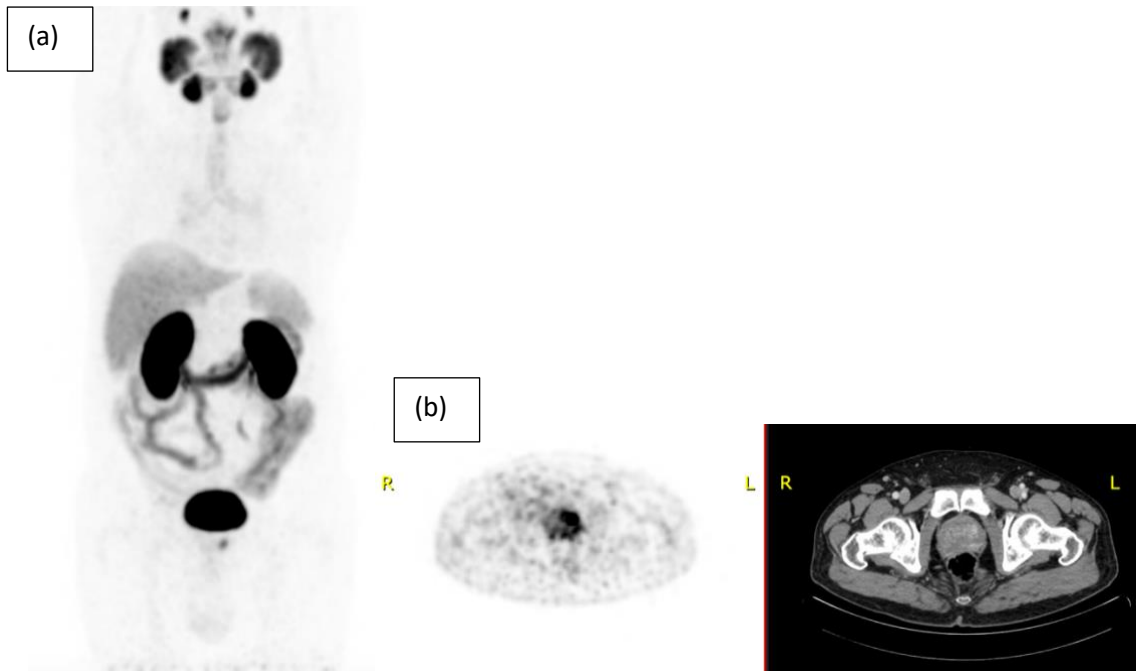
2.-



Hombre de 60 años derivado para etapificación inicial de cáncer de próstata, GS 7, sin antecedente de nivel de PSA. En este examen realizado con 18F-PSMA, tal como se puede apreciar en el MIP (a) no se observan focos sospechosos tanto a nivel de glándula prostática (b) ni en las restantes imágenes, por lo que fue interpretado como negativo.

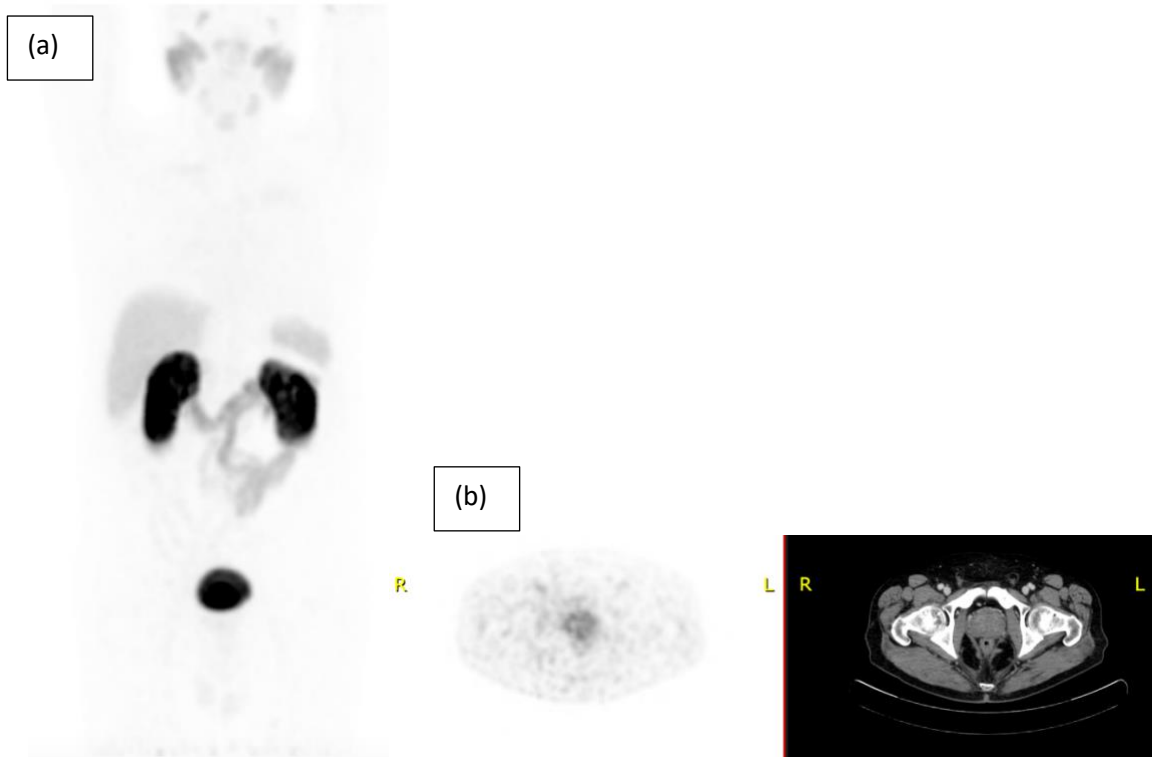
## Casos clínicos 68Ga-PSMA:

1.-



Hombre de 68 años con diagnóstico de cáncer de próstata GS 6, PSA 6,9 ng/mL, derivado para etapificación inicial. Se realiza el examen PET-CT con 68Ga-PSMA. En la imagen MIP (a) se aprecia la biodistribución del radiotrazador, destacando mayor actividad fisiológica en riñones y menor actividad en hígado, a diferencia de 18F-PSMA. A nivel prostático se identifica foco con intensa hiperfijación en el lóbulo prostático izquierdo, SUV<sub>máx</sub> 16,3 (b), sin otros signos de diseminación tumoral.

2.-



Hombre de 64 años con diagnóstico de cáncer de próstata GS 6, derivado para etapificación inicial, sin antecedente disponible respecto a nivel de PSA. En la imagen MIP de este examen realizado con 68Ga-PSMA, no se observan focos de concentración anormal del radiotrazador (a). A nivel de próstata, destaca leve aumento de tamaño de la glándula, sin focos sospechosos de corresponder a compromiso tumoral (b), por lo que este examen se concluyó como negativo.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido parte de mi formación durante estos últimos 3 años.

A mis docentes, por compartir sus conocimientos, su tiempo y su experiencia. A mis compañeros de beca, por su apoyo y amistad en todo momento. A los tecnólogos y tecnólogas médicos, TENS y personal administrativo de las distintas instituciones que tuve la oportunidad de conocer en estos 3 años, por su labor diaria que permite que todo funcione de manera óptima. Gracias por estar siempre dispuestos a ayudar en todo lo posible.

Y un agradecimiento especial a mi familia, y en particular a Alexis, por su apoyo incondicional, su paciencia, contención y amor. Gracias por acompañarme a celebrar los éxitos y por darme fuerza para superar los momentos adversos.

Sin su colaboración, este logro no habría sido posible. Muchas gracias a todos.

Dra. Pamela González Vega  
Médica Cirujana  
Residente Medicina Nuclear

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POST GRADO  
PROGRAMAS DE ESPECIALISTAS**

**CALIFICACION MINITESIS**

**Nombre** DRA. PAMELA GONZALEZ VEGA  
**Programa** ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR  
**Departamento** MEDICINA  
**Hospital** CLINICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE  
**Asignatura** CLINICA III

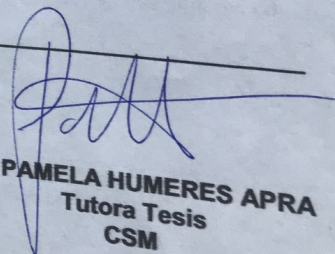
---

Realiza Minitesis: **PET –CT 68Ga-PSMA y 18F PSMA en etapificación inicial en Cáncer de próstata: Estudio Retrospectivo Unicéntrico.**  
Autora: Pamela González; Tutora: Pamela Humeres.

Esta tesis será incorporada al Repositorio Académico de la Universidad de Chile on line.  
Se adjunta.

Nota: (7)

---

  
**DRA. PAMELA HUMERES APRA**  
Tutora Tesis  
CSM

Santiago, abril 2023