



UNIVERSIDAD DE CHILE



TESIS

VALOR DIAGNÓSTICO DEL PET/TC CON GALIO 68 MARCADO CON PSMA EN LA ETAPIFICACIÓN Y REESTADIAJE DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

AUTOR: DR. ENRIQUE HIPLAN AGUIRRE

Residente 3° Año Medicina Nuclear
Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Servicio de Medicina Nuclear, Departamento de Medicina
Convenio Docente: Clínica Santa María

TUTOR DE TESIS: DR. PATRICIO GONZÁLEZ ESPINOZA

Colaboración: Dra. Pamela Humeres Aprá, Dra. Javiera González Araya, Dr. Luis Alarcón Lagos, Dr. Francisco Jordán Morán, TM. Dennys Cuevas Gómez.

Santiago de Chile, Marzo del 2018.

“Ponte de frente al sol y las sombras quedarán detrás de ti”

Proverbio Maorí

Etnia polinésica, Nueva Zelanda

INDICE	Página
Portada	1
Frase inicial	2
Índice	3
Abstract	4
Introducción	5
Objetivos	6
Marco teórico	7
Epidemiología, factores de riesgo y tamizaje del cáncer prostático.	7
Diagnóstico y Estratificación del riesgo de cáncer prostático.	9
Medicina Nuclear: Cintigrama óseo en la detección de metástasis.	12
Medicina Nuclear: PET/TC con Galio68-PSMA.	14
Instrumentación y Dosimetría.	17
Indicaciones de exámenes imagenológicos y PET/TC.	18
Rendimiento del PET/TC PSMA en cáncer prostático.	20
Materiales y métodos	22
Recolección de Datos	22
Instrumentación	23
Análisis Estadístico	24
Resultados	25
PET/TC PSMA en etapificación de Cáncer de Próstata	28
PET/TC PSMA en reestadiaje de Cáncer de Próstata.	37
Discusión	42
Conclusión	48
Agradecimientos y Addendum	49
Bibliografía	50
Anexo: Tablas de Etapificación y Reetapificación	54
Anexo: Imágenes representativas (8 casos)	61

ABSTRACT

El PET/TC con Galio68-PSMA se ha posicionado como una técnica robusta en la evaluación del cáncer prostático. Nuestro objetivo principal fue valorar la utilidad diagnóstica del PET/TC con Ga68-PSMA en pacientes derivados para etapificación y retapificación de cáncer de próstata.

Se incluyeron 203 pacientes, con mediana de edad de 67 años, dosis promedio inyectada de PSMA-Ga68 de 3,83mCi. El valor del PSA (antígeno prostático específico) antes del examen fue en promedio 28,44 ng/mL (mediana 7,11 ng/mL) y el Score de Gleason promedio fue 7. Los exámenes analizados se realizaron en equipo PET/TC con el radiotrazador antes mencionado y con medio de contraste, según protocolo institucional. El análisis estadístico se realizó en software GraphPad Prism 7.04, considerando valor “p” estadísticamente significativo <0,05.

Se dividió inicialmente los resultados en positivos (92/203) versus negativos (111/203), con porcentajes de 45,3% y 54,7%, respectivamente. Se encontró diferencias significativas estadísticamente en el promedio del PSA ($p < 0,0001$) y en el Score de Gleason ($p = 0,001$).

En los 92 casos positivos, se encontró que el 47,8% poseían hallazgos a nivel local (próstata, lecho quirúrgico, seminales); 73,9% con enfermedad adenopática positiva y 45,7% hallazgos sugerentes de metástasis (ósea y/o visceral).

Se subdividió la muestra en 109 estudios de etapificación, sin tratamiento previo del cáncer prostático, con positividad de 33,9%. Un subgrupo de 44 pacientes sometidos a intervención quirúrgica permitió calcular el rendimiento del PET/TC PSMA para compromiso local (sensibilidad fue 16%, especificidad de 94,7%, valor predictivo positivo (VPP) de 80% y valor predictivo negativo (VPN) de 46%) y adenopático pelviano por paciente una sensibilidad de 57,1%, especificidad de 96,2%, VPP 82,8% y VPN 95,7%, en cambio por lesión sensibilidad de 57,1%, especificidad de 96,2%, VPP 82,8% y VPN 95,7%.

El análisis efectuado de pacientes con examen de reetapificación, por aumento del antígeno prostático posterior a un primer tratamiento, evidenció hallazgos positivos en PSMA en 58,5%, siendo el determinante mayor el PSA previo al estudio.

En conclusión, los datos analizados y reportados muestran un importante valor diagnóstico del PET/TC con Galio68-PSMA en el estudio de los pacientes con neoplasia prostática. El principal mensaje que queremos extrapolar con esta tesis, es el importante uso que tiene esta técnica en definir y cambiar conducta, mediante la pesquisa de lesiones adenopáticas o metastásicas hasta en aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados.

INTRODUCCIÓN

La evaluación multidisciplinaria en la práctica médica, especialmente en el ámbito de la oncología clínica permite obtener mejores resultados en el diagnóstico, manejo, tratamiento y seguimiento de un determinado tipo de cáncer. En este punto, la medicina nuclear contribuye mediante el análisis de procesos fisiológicos a brindar información importante al médico clínico para la toma de decisiones en las distintas etapas diagnósticas y terapéuticas de una enfermedad.

Actualmente, el PET/TC (tomografía por emisión de positrones/tomografía computada) se ha posicionado como una técnica robusta en la etapificación y reetapificación del cáncer prostático, en un comienzo, con el uso del F18-Colina (Flúor 18-Colina), posteriormente con el uso del ligando de PSMA marcado con Galio 68 (Ga68) y más recientemente con F18-PSMA.

Esto ha permitido un continuo perfeccionamiento en la práctica clínica para ser cada vez más certeros en el análisis de un examen híbrido y brindarle al paciente mejores oportunidades terapéuticas futuras, según el resultado del examen.

El presente trabajo, tiene como finalidad estudiar el rendimiento del PET/TC con Ga68-PSMA en la etapificación y reetapificación del cáncer prostático en una cohorte de pacientes examinados en Clínica Santa María.

OBJETIVOS

a) Objetivo principal

Valorar la utilidad diagnóstica del PET/TC con Ga68-PSMA en los pacientes derivados para etapificación y retapificación de cáncer de próstata.

b) Objetivos secundarios

- Caracterizar la muestra global de acuerdo a edad, dosis inyectada de Ga68-PSMA, antígeno prostático específico total (PSA), Gleason Score (GS) y SUVmáx promedio hepático.
- Definir en el total de pacientes estudiados, los porcentajes de positividad del Ga68-PSMA, así como, los sitios más frecuentes de diseminación y los factores involucrados en el resultado.
- Analizar los posibles factores relacionados al resultado del PET/TC como por ejemplo el PSA o GS.
- Determinar la correlación del TNM aplicado a PET/TC Ga68-PSMA de etapificación con los hallazgos anatomopatológicos posterior a cirugía radical como primera terapia.
- Determinar en los pacientes operados como primera terapia, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP) del Ga68-PSMA en compromiso local (T) y locorregional (N), al realizar un análisis por paciente y por lesión comparado con histología.
- Analizar los posibles factores relacionados como PSA o GS en la correlación con examen de reetapificación positivo o negativo.
- Valorar diferencias en PSA en PET/TC PSMA reetapificación positivo de acuerdo a sitio de recurrencia.
- Analizar los exámenes de reetapificación en subgrupos diferentes de acuerdo a motivo específico de referencia, como casos de recurrencia bioquímica posterior a cirugía radical, braquiterapia (BT) / radioterapia externa, reestadiaje en otras condiciones con aumento del PSA.
- Revisar y caracterizar la muestra de aumento de PSA en subgrupo con valor menor a 2ng/mL.
- Analizar los exámenes de reetapificación según subgrupos de PSA para definir porcentajes de positividad.

MARCO TEÓRICO

a) Epidemiología, factores de riesgo y tamizaje del Cáncer Prostático.

El cáncer de próstata es una enfermedad con importante morbilidad, tanto a nivel país como mundial. La pesquisa de esta enfermedad tradicionalmente se ha basado en el examen físico alterado mediante tacto rectal (TR) y el uso de PSA en grupos de riesgo, definidos por guías clínicas.

En Chile, la realidad muestra una incidencia estimada nacional de 61,3 por 100.000 habitantes, con una prevalencia de 9,2 por 1000 hombres entre 40 y 59 años, datos obtenidos a raíz de los registros poblacionales regionales de cáncer de Antofagasta, Los Ríos y Bio-Bio. La mortalidad reportada nacional es de 23 por 100.000 hombres (año 2012), siendo el segundo cáncer con mayor mortalidad luego del cáncer gástrico (1).

En la revisión de la literatura, no se encontró ningún trabajo extenso y randomizado chileno que valorara la utilidad del tamizaje con PSA en cáncer de próstata versus grupo control. Sólo existen algunas series publicadas como un trabajo que realizó encuesta a hombres mayores o igual de 40 años que consultaron a determinados centros de salud por causas no urológicas (517 encuestados, edad promedio 59 años), de los cuales sólo el 50,3% había realizado alguna vez en su vida una evaluación para detección preventiva de cáncer de próstata (PSA más tacto rectal) (2).

Así mismo, otra serie muestra una tasa de detección de cáncer de próstata entre un 2 a 3% con tamizaje en base a análisis de PSA (3).

En Estados Unidos, se han descrito que aproximadamente el 16,2% de los hombres será diagnosticado de cáncer prostático en su vida (1 de cada 6), y que el 3% (1 de 33) fallecerá por esta enfermedad. Los factores de riesgo primarios asociados a esta enfermedad son la edad, la raza afro-americana, antecedente de cáncer prostático (padre/hermano) y mutación de genes BRCA 1 o BRCA 2 conocida (4).

En Europa, hace algunos años se publicó un estudio de seguimiento desde 1988 de múltiples neoplasias, dentro de las que se incluyó el cáncer prostático; donde se describió que la incidencia estimada es >200 por 100.000 hombres en países de Europa del norte y oeste, la cual aumenta cada año principalmente en el grupo de 35-64 años (5). Estos hallazgos, probablemente están determinados por una estrategia multidisciplinaria de tamizaje y detección precoz de neoplasia.

F.H. Schröder et al, publicaron un estudio prospectivo de seguimiento de 182.160 hombres para valorar la mortalidad a 11 años de cáncer prostático, lo cual se

analizó en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de tamizaje (PSA-screening). Este estudio evidenció una disminución de la mortalidad de 29% en el grupo con screening luego de 11 años de seguimiento. Por ende, para prevenir una muerte por cáncer prostático a 11 años de seguimiento, fue necesario incluir en screening a 1055 hombres, para lo cual en este grupo fue necesario detectar 37 cánceres de próstata (6).

Por otra parte, a pesar de estos resultados, el tamizaje universal no se encuentra validado. La literatura muestra que el mayor beneficio en mortalidad del tamizaje es en la población entre 55 a 69 años, lo cual se puede extender a edad de 50-54 años y hombres de 70-74 años en con buen estado de salud; aunque esto puede estar asociado a una tasa de sobrediagnóstico y sobretratamiento (7).

En la revisión de la literatura, no se encontraron trabajos que evaluaran el PET/TC PSMA en screening aislado de cáncer de próstata, aunque existe una publicación de M. Osman et al, que revisó en forma preliminar, el valor del PET/TC PSMA en pacientes sometidos a medición de células tumorales circulantes a través del análisis del PSA y test de receptor de andrógenos. Fueron enrolados 15 pacientes, con 33,3% (5 pacientes) de positividad del PET/TC para screening con lesión primaria prostática identificable; sin compromiso a distancia (50).

b) Diagnóstico y Estratificación del riesgo del Cáncer Prostático

Existen varias etapas y pilares dentro de la etapa diagnóstica, siendo en primer lugar la sospecha clínica frente a un tacto rectal alterado. El tacto rectal permite examinar la región lateral y posterior de la glándula prostática, permitiendo diagnosticar aumento de volumen, nodularidad y consistencia prostática alterada que sea sugerente de neoplasia, incluso cuando el antígeno prostático se encuentre dentro de rangos normales. En pacientes con PSA bajo 4.0 ng/mL se ha visto que el VPP de un tacto rectal anormal es bajo, cercano al 8.8% (8).

Además, cabe destacar que es un procedimiento examinador dependiente, por lo que la probabilidad de TR alterado va de un 15-40% (1).

El PSA, es una glicoproteína excretada casi exclusivamente por el tejido prostático (órgano-específica); pero no siempre determinante de neoplasia prostática, ya que esto depende de un diagnóstico histopatológico. El valor normal del PSA varía con la edad, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de la interpretación. Un corte común definido de PSA para biopsia es 4.0 ng/mL, Lo cual, se encuentra asociado con un VPP de 30% en hombres de 50 años o más (7), y con un VPN de 85% en hombres con mediana de 69 años (9).

Otras series muestran que la utilidad diagnóstica de la biopsia dirigida es optimizado cuando se utiliza un valor de PSA de 5.2 ng/mL o mayor (10). B. Lojanapiwat et al, publicaron una serie de 1116 pacientes sometidos a ultrasonido transrectal y biopsia prostática, en los cuales se encontró resultado anatomopatológico positivo en 35.39% de los casos, determinando mediante un cálculo de área bajo la curva ROC que el mejor valor del PSA para obtener mayor probabilidad de cáncer que hiperplasia fue 20ng/mL (11).

El **Gleason Score** (GS) es un sistema de graduación creado por Donald Gleason en 1966, para ser utilizado en el adenocarcinoma prostático, validado principalmente como factor pronóstico (51). Fue modificado el año 2005 por la ISUP (International Society of Urological Pathology). El GS consiste en el patrón más extensivo en el estudio patológico sumado al patrón más alto encontrado, sin importar su extensión (12).

Por ende, se seleccionan dos muestras de tejido, y se gradúa del 1 al 5, luego se suman de acuerdo a lo mencionado anteriormente y se obtiene el score final de GS (mínimo 2, máximo 10). Los patrones se ordenan según el grado de diferenciación tumoral, siendo n°1 bien diferenciado, con glándulas pequeñas e uniformes; n°2 moderadamente diferenciado con más estroma entre las glándulas, n°3 con bordes de aspecto infiltrativos y moderadamente diferenciado, n°4 masas

irregulares de glándulas neoplásicas (mal diferenciado) y nº5 formación de glándulas esporádicas o marcadamente escasas, mal diferenciado.

En el año 2014, se decidió adoptar el concepto de “grade group”, para agrupar y estratificar el GS.

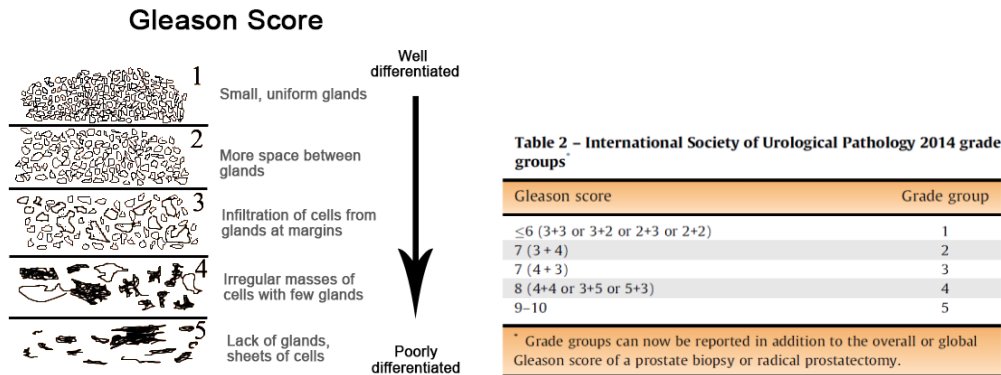


Imagen izquierda gentileza a: <http://afairgo.net/gleason-score-2/>.
 Imagen derecha gentileza a N. Mottet et al, Guidelines on Prostate Cancer. European Urology 2017 (12).

TNM: Etapificación de Cáncer Prostático (7° ed) Imagen gentileza a American Cancer Society y American Joint Committee on Cancer (AJCC), Prostate Cancer Staging, 7° ed (2009) (13).



Figure A. T4 tumor invading adjacent structures other than seminal vesicles, such as bladder, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall.

ANATOMICAL STAGE/PROGNOSTIC GROUPS ^a						
Group	T	N	M	PSA	Gleason	
I	T1a-c	NO	MO	PSA <10	Gleason ≤6	
	T2a	NO	MO	PSA <10	Gleason ≤6	
	T1-2a	NO	MO	PSA X	Gleason X	
IIA	T1a-c	NO	MO	PSA <20	Gleason 7	
	T1b-c	NO	MO	PSA ≤10-20	Gleason ≤6	
	T2a	NO	MO	PSA ≤10-20	Gleason ≤6	
	T2b	NO	MO	PSA <20	Gleason 7	
	T2c	NO	MO	PSA <20	Gleason ≤7	
	T2b	NO	MO	PSA X	Gleason X	
IIB	T2c	NO	MO	Any PSA	Any Gleason	
	T1-2	NO	MO	PSA ≥20	Any Gleason	
	T1-2	NO	MO	Any PSA	Gleason ≥8	
II	T2a-b	NO	MO	Any PSA	Any Gleason	
	T4	NO	MO	Any PSA	Any Gleason	
IV	Any T	N1	MO	Any PSA	Any Gleason	
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason	
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason	

Definitions

Primary Tumor (T)
CLINICAL

- Tx** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- T1** Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
- T1a** Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
- T1b** Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
- T1c** Tumor identified by needle biopsy (for example, because of elevated PSA)
- T2** Tumor confined within prostate¹
- T2a** Tumor involves one-half of one lobe or less
- T2b** Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
- T2c** Tumor involves both lobes
- T3** Tumor extends through the prostate capsule²
- T3a** Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
- T3b** Tumor invades seminal vesicle(s)
- T4** Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles, such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall (Figure A)

Pathologic (pT)³

- pT2** Organ confined
- pT2a** Unilateral, one-half of one side or less
- pT2b** Unilateral, involving more than one-half of side but not both sides
- pT2c** Bilateral disease
- pT3** Extraprostatic extension
- pT3a** Extraprostatic extension or microscopic invasion of bladder neck⁴
- pT3b** Seminal vesicle invasion
- pT4** Invasion of rectum, levator muscles, and/or pelvic wall

Regional Lymph Nodes (N)
CLINICAL

- Nx** Regional lymph nodes were not assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in regional lymph node(s)

PATHOLOGIC

- pNx** Regional nodes not sampled
- pN0** No positive regional nodes
- pN1** Metastases in regional node(s)

Distant Metastasis (M)⁵

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Nonregional lymph node(s)
- M1b** Bone(s)
- M1c** Other site(s) with or without bone disease

Notes

- ¹ Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.
- ² Invasions into the prostatic apex or lobe (but not beyond) the prostatic capsule is classified not as T3 but as T2.
- ³ There is no pathologic T1 classification.
- ⁴ Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor (see also microscopic disease).
- ⁵ When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. pM1c is most advanced.
- ⁶ When either PSA or Gleason is not available, grouping should be determined by T-stage and/or either PSA or Gleason as available.



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Portals provided by the American Cancer Society

En el año 2017, el grupo AJCC desarrollo TNM 8° edición, la cual se comenzó a ocupar en Enero del 2018; no siendo utilizada en este trabajo, ya que muchos de los análisis fueron durante finales del 2017. Igualmente, se adjuntan los mayores cambios que trae este nuevo manual de estadificación en cáncer prostático (14).

TABLE 1. Summary of Changes Between the Seventh and Eighth Editions

CHANGE	DETAILS OF CHANGE
Definition of primary tumor (T)	Pathologically organ-confined disease is considered pT2 and no longer subclassified by extent of involvement or laterality.
Histologic grade (G)	The Gleason score (seventh edition criteria) and the grade group (eighth edition criteria) should both be reported.
AJCC prognostic stage groups	Stage III includes select, organ-confined disease based on prostate-specific antigen and Gleason/grade group status.
Statistical prediction models	Those statistical prediction models that satisfy all necessary criteria are included in the staging manual.

Abbreviation: AJCC indicates American Joint Committee on Cancer.

Imagen gentileza a M. Buyyounouski, et al. CA Cancer J Clin 2017; 67:245–253 (14)

Por ende, el análisis en conjunto del PSA, GS y compromiso local tumoral prostático (estadiaje cT) permite una estratificación de los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia bioquímica de un cáncer, ya sea catalogado localizado versus localmente avanzado (12).

Table 1 – EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate Cancer

Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition			
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 and cT1-2a Localised	PSA 10–20 ng/mL or GS 7 or cT2b Localised	PSA > 20 ng/mL or GS >7 or cT2c Localised	any PSA any GS cT3–4 or cN+ Locally advanced
GS = Gleason score; PSA = prostate-specific antigen.			

Imagen gentileza a N. Mottet et al, Guidelines on Prostate Cancer. European Urology 2017 (12).

En base a la Guía AUGÉ-MINSAL 2015 (1), el diagnóstico de cáncer de próstata debe confirmarse con biopsia prostática (Clase A), indicada en pacientes con PSA mayor a 4ng/mL, TR alterado con nódulo duro o aumentado de consistencia, velocidad de aumento de PSA mayor a 0,75/año o PSA elevado para la edad.

c) Medicina Nuclear: Cintigrama óseo en la detección de metástasis.

La cintigrafía ósea es una técnica que ha permitido hace más de 35 años la detección de metástasis esqueléticas mediante el uso de una imagen de cuerpo entero posterior a la administración del radiotrazador Tc99m-difosfonato, dentro del más utilizado en nuestro medio se encuentra el MDP (metildifosfonato), que se fija a los cristales de hidroxiapatita de la matriz ósea. Algunas series internacionales, han descrito una sensibilidad global para detección de metástasis de 95%, con una tasa de falsos negativos del 2-5%(15).

Dentro de las ventajas más importantes del cintigrama óseo se encuentra que es una imagen de cuerpo completo, con posibilidad de realizar imágenes adicionales sin tener que irradiar nuevamente al paciente, permite la detección precoz de lesiones secundarias, comparativamente antes que técnicas morfológicas, pudiéndose visualizar lesiones hasta 18 meses antes que una radiografía planar, ya que sólo requiere un 5-10% de alteración ósea para acumulación del MDP (16).

Los valores de rendimiento descritos para la técnica planar son: sensibilidad de 78% y especificidad de 48% (17). Los restantes valores descritos en la publicación de JN Talbot el 2011, son adjuntados para comparación, en tabla realizada por G. O'Sullivan et al.

Table 1 Sensitivity and specificity of imaging modalities in bone metastasis

Imaging modality	Sensitivity (%) ^[12]	Specificity (%) ^[12]
18F NaF-PET/CT	100	97
MRI	95	90
SPECT	87	91
18F FDG-PET	98	56
CT	74	56
Bone Scintigraphy	78	48

PET: Positron emission tomography; CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; SPECT: Single photon emission tomography; 18F FDG: Fluorine 18 labelled fluorodeoxyglucose; 18F NaF: Fluorine 18 labelled sodium fluoride.

Tabla gentileza a: G. O'Sullivan, et al. World J Radiol 2015 Aug; 7 (8): 202-11 (16).

Al añadir el uso de SPECT, se ha demostrado que existe optimización y mejoría de los rangos de rendimiento del cintigrama óseo, con mayor tasa de detección, especialmente en lesiones de columna vertebral. El rendimiento reportado en una revisión extensa mostró una sensibilidad de 87-92%, especificidad 91%, VPP de 82% y VPN de 94% (18).

Se debe valorar la pertinencia del examen a realizar, la cual puede ser en base a protocolos oncológicos locales, como también en base a recomendaciones internacionales. Un trabajo publicado por S. Merdan el 2014 (19), mostró que a 416 hombres que se les realizó cintigrafía ósea, sólo el 11,5% (48 pacientes)

tuvieron evidencia de metástasis, siendo el valor del PSA y GS los únicos predictores independientes de positividad. Así mismo, se comenta que al aplicar las guías de la AUA (American Urology Association), las cuales recomiendan el cintigrama cuando el PSA sea mayor a 20 o el GS sea mayor o igual a 8, se hubiese perdido menos del 1% de los pacientes diagnosticados de metástasis y se hubiese reducido en 38% el número de estudios negativos.

Finalmente, T. Pyka et al (20), realizaron un análisis comparativo del PET/TC Ga68-PSMA y el Cintigrama óseo para detección de lesiones óseas en cáncer prostático, detectando 75 de 126 pacientes con metástasis. El análisis basado por región, mostró una sensibilidad y especificidad de 98,8-99% y 98,9-100% para el PET versus 82,4-86,6% y 91,6-97,9% para el cintigrama óseo.

La guía de la sociedad europea de urología (12), recomienda el uso de la cintigrafía ósea en pacientes de riesgo intermedio como en los de alto riesgo, en búsqueda de lesiones metastásicas. No se menciona en esta guía el uso del PET/TC Ga68-PSMA para diagnóstico de lesiones secundarias. Se adjunta a continuación el resumen de estas indicaciones de acuerdo a los grupos riesgo.

Table 6 – Guidelines for staging of prostate cancer

Risk group	LE	GR
Any risk group staging		
Do not use CT and TRUS for local staging	2a	A
Low-risk localised PCa		
Do not use additional imaging for staging purposes	2a	A
Intermediate-risk PCa		
In predominantly Gleason pattern 4, metastatic screening, include at least cross-sectional abdominopelvic imaging (s.a. CT/MRI) and a bone scan for staging purposes	2a	A*
In predominantly Gleason pattern 4, use prostate mpMRI for local staging	2b	A
High-risk localised PCa or high-risk locally advanced PCa		
Use prostate mpMRI for local staging	2b	A
Perform metastatic screening including at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan	2a	A
CT = computed tomography; GR = grade of recommendation; LE = level of evidence; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging; MRI = magnetic resonance imaging; PCa = prostate cancer; TRUS = transrectal ultrasound.		

Imagen gentileza a N. Mottet et al, Guidelines on Prostate Cancer. European Urology 2017 (12).

Luego de la confirmación histológica, la recomendación por la Guía AUGEMINSAL 2015 (1) de etapificación considera tacto rectal, PSA, linfadenectomía pélvica en casos seleccionados, cintigrafía ósea, resonancia magnética (RM) o TC en casos seleccionados (Clase C). Específicamente, el cintigrama óseo se recomienda en pacientes con PSA mayor a 10ng/mL con sintomatología ósea (Clase A). No se menciona en la presente guía, el uso del PET/TC con Ga68-PSMA, existiendo sólo un breve párrafo sobre el posible uso de F18-Colina, limitada por su alto costo y baja disponibilidad.

d) Medicina Nuclear: PET/TC con Galio68-PSMA

La tomografía por emisión de positrones (PET) con uso de tecnología híbrida mediante adquisición complementaria de tomografía computada (TC) ha sido un examen que ha ido evolucionando y adquiriendo cada vez más importancia en el ámbito de la oncología, así como en otros rubros dependiendo del tipo de radiotrazador empleado.

Aproximadamente en el 1970 se desarrolló el primer PET, el cual dista enormemente en tecnología de los actuales, pero poseen el mismo principio, que es la detección de coincidencia de la aniquilación de un positrón y un electrón, los cuales producen dos fotones de 511keV en direcciones opuestas. La detección simultánea de los dos fotones por dos detectores en el anillo detector del equipo PET, indican que la aniquilación ocurrió en algún sitio de la línea que conecta ambos detectores (coincidencia) (21).

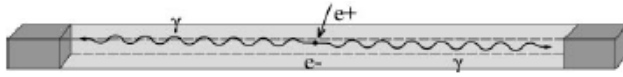


Figure 1. Diagram shows positron annihilation resulting in back-to-back photons. Photons are detected in detectors on each side. The location of the annihilation is limited to the shaded column. e^+ = positron, e^- = electron, γ = photon.

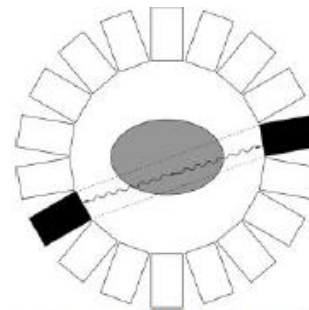


Figure 2. Schematic of a simple PET scanner detecting an event. The radiotracer molecule leading to this event must have been in the central gray area. The ring of rectangles represents the detectors.

Imágenes gentileza a E.M. Rohren, et al. Radiology 2004 May; 231: 305-32 (21).

El Galio 68 (Ga-68) es un compuesto radiactivo descrito hace larga data por Anger y Gottschalk en 1963, utilizado en un comienzo para imágenes del sistema nervioso central (22). Se obtiene a partir del generador Germanio-68/Galio-68 (Ge-68/Ga-68), donde el isótopo padre tiene una vida media de 270,8 días, con decaimiento 100% mediante captura electrónica; mientras tanto el isótopo hijo eluido en base a ácido clorhídrico, con forma catiónica (Ga-68: +3) posee una vida media de 67,8 minutos (23).

El Ga-68 decae en Zinc 68 (Zn-68) en un 89% por decaimiento a través de la emisión beta positivo y 11% por captura electrónica; con una energía máxima de 1.92 MeV y una energía promedio de 0,89 MeV. El rango máximo descrito es de 9,2 mm, con un rango promedio de 3,5mm (24). Existe una pequeña fracción del decaimiento de captura electrónica que emite energía gamma de 1077keV, lo cual

genera la denominación de emisor de positrón no puro (25). Ver figura a continuación.

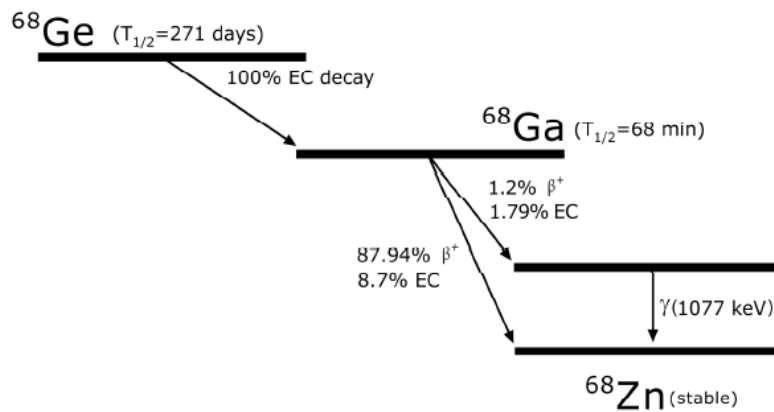


Fig. (1). ^{68}Ge disintegrates 100 % by electron capture (EC) to the ^{68}Ga ground state which has a half-life of 68 min. ^{68}Ga disintegrates by positron emission β^+ and electron capture (EC) into stable ^{68}Zn .

Imagen gentileza: L. Martiniova, et al. *Current Radiopharmaceuticals*, 2016; 9: 187-207 (25).

El antígeno de membrana prostático específico (PSMA) se une al Ga-68 para formar el GA-68-PSMA, radiotrazador utilizado en la evaluación del cáncer de próstata. El PSMA es una proteína transmembrana glicosilada (100-120 kDa) que pertenece a la familia de las exopeptidasas zinc-dependientes con actividad glutamato-carboxipeptidasa (26). Por tanto es una gran molécula compuesta por 750 aminoácidos, de los cuales 19 son de dominio intracelular, 24 intramembrana y 707 del dominio extracelular (27).

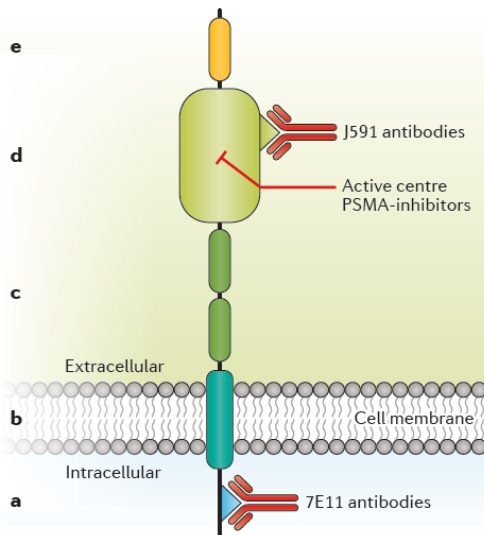


Figure 1 | **The structure of prostate-specific membrane antigen (PSMA), its binding sites for PSMA ligands and the most frequently used antibodies.** **a** | The short intracellular domain containing a binding site that can be targeted with 7E11 antibodies. **b** | The hydrophobic transmembrane region. 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 targeting by PSMA inhibitors and **e** | the final domain of unknown function to which a helical dimerization domain is localized.

Imagen gentileza a T. Maurer, M. Eiber, M. Schwaiger, J. Gschwend. *Current use of PSMA – PET in prostate cancer management. Nature Reviews (Urology) 2016 April; 13 : 226-35 (28).*

El radiotrazador ocupado en este trabajo fue PSMA-HBED-CC (PSMA-11), el cual es un inhibidor de la glutamato carboxipeptidasa II, que fue marcado exitosamente en el Centro de estudios de cáncer Alemán, en Heidelberg (29).

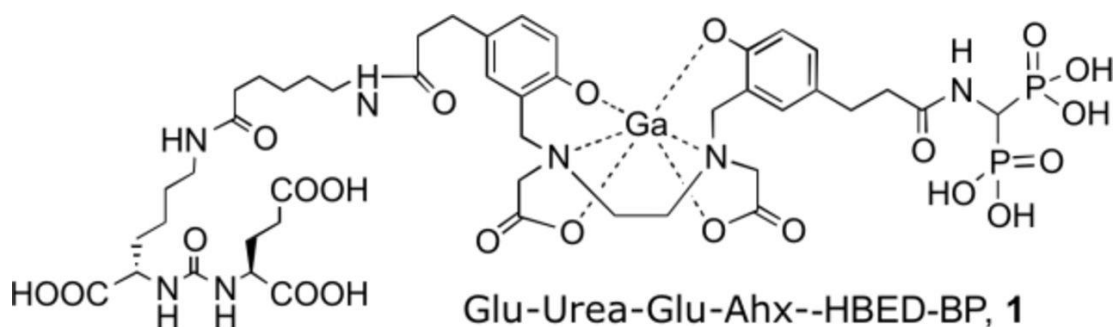


Imagen Gentileza: Z. Zha, Z. Wu, S. Choi, K. Ploessl, L. Zhu and H. Kung. New ^{68}Ga Glu-Urea-Lys (Ahx)-HBED-CC Derivatives as Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Imaging Agents. J Nucl Med 2016; 57: 1395 (30).

Glucosa ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), Grupo Amino (NH_2), CO, Lisina ($\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$), Urea $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$

La biodistribución del PSMA, también conocido como Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)- ^{68}Ga (HBED-CC), fue descrita por el Dr. A. Afshar-Oromieh (31) en una cohorte de 37 pacientes, en los cuales se demostró captación fisiológica habitual intensa en riñones y glándulas salivales, así como moderada en glándulas lagrimales, hígado, bazo e intestino (predominantemente pero no exclusivamente en intestino delgado). Óptimo contraste lesión tumoral con una hora de tiempo entre la adquisición y la administración del trazador.

La expresión del PSMA es 100 a 1000 veces mayor en el tejido tumoral prostático versus el parénquima normal de la próstata (32), dado la mayor proliferación celular en la neoplasia prostática, con su consecuente mayor expresión del antígeno de membrana prostática y su unión al ligando de PSMA; siendo por ende, un marcador celular tumoral.

e) Instrumentación y Dosimetría

• Protocolo adquisición y reconstrucción: PET/TC Ga68-PSMA (33)

En el año 2017, se publicó una guía en conjunto de la asociación europea de medicina nuclear (EANM) y su contraparte americana, la sociedad de medicina nuclear e imagen molecular (SNMMI) para definir los conceptos de la imagen en cáncer de próstata. Las recomendaciones protocolares definidas fueron:

- Preparación del paciente con hidratación de al menos 500mL de agua las 2 horas previas al procedimiento.
- Radiotrazador: Galio68-PSMA inyectado vía endovensa en bolo, con actividad de 1,8 a 2,2 MBq por kilo de peso (0,049 a 0,060 mCi/kg).
- Se recomienda un intervalo de 60 minutos para el tiempo de captación del trazador, con un rango aceptable de 50 a 100 minutos.
- Adquisición de PET/TC con paciente posicionado con ambas manos sobre la cabeza, excepto que sea utilizado como planificación de radioterapia.
- TC se realiza desde la base de cráneo hasta la mitad de muslo, seguido de la adquisición del PET, con tiempo usual de 2 a 4 minutos por cama.
- Si se utiliza medio de contraste, adquirir fase venosa portal a los 80 segundos luego de la administración del agente de contraste (1,5 mL/kg, con un máximo de 120mL).
- Reconstrucción 3D luego de la corrección de atenuación (PET AC), de scatter y de coincidencias aleatorias corregidas. Se recomienda también realizar reconstrucción sin corrección de atenuación para identificar potenciales artefactos (PET NAC).

• Dosimetría (33)

Combinación de factores producto de la exposición de la tomografía computada (dependiendo del tipo de protocolo empleado en cada centro) y de la radiofarmacia del Ga68-PSMA (actividad administrada).

Eur J Nucl Med Mol Imaging

Table 2 Data available for radiation dosimetry for ⁶⁸Ga-PSMA

		⁶⁸ Ga-PSMA HBED-CC Pfob C et al. [55]	⁶⁸ Ga-PSMA HBED-CC Afshar-Oromieh et al. [56]	⁶⁸ Ga-PSMA 617 Afshar-Oromieh et al. [9]	⁶⁸ Ga-PSMA-I&T Herrmann et al. [10]
Effective dose coefficient	mSv/MBq	1.71E-02	2.3E-02	2.1E-02	1.99E-02
Urinary bladder wall	mSv/MBq	1.73E-01	1.30E-01	9.03E-02	6.74E-02
Kidneys	mSv/MBq	1.22E-01	2.62E-01	2.06E-01	2.20E-01
Standard injected activity	MBq	150	150	150	150

Imagen gentileza a W. Fendler, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017 March (33).

f) Indicaciones de exámenes imagenológicos y PET/TC

Asociación Europea de Urología (EAU – European Association of Urology) **(34)**

Sólo existe validación con porcentaje > 75% del uso combinado de TC + Cintigrafía ósea para etapificación y monitorización de terapia (Radio 223 o cáncer prostático resistente a la castración metastásico).

No existió consenso de indicación de nuevas imágenes (PET/TC O MR cuerpo completo) con porcentaje mayor a 75%; aun así, se desglosan las indicaciones discutidas en la conferencia APCCC 2017.

Evaluación de enfermedad nodal: Análisis en base a TC o MR principalmente por tamaño y otros criterios morfológicos como forma nodal, pérdida del hilio graso, enfermedad extranodal y realce con contraste (TC Sensibilidad 42% y Especificidad 82% vs RM con 39% y 82%, respectivamente). El uso de PET/TC mejora la sensibilidad.

Evaluación de enfermedad ósea: Combinación de cintigrafía ósea y TC. PET/TC puede detectar un mayor número de lesiones esqueléticas que la cintigrafía ósea, con superioridad del PSMA versus Colina.

Imagen para cáncer localmente avanzado: Enfermedad de alto riesgo o avanzada localmente o recurrencia bioquímica posterior a terapia local. Sin consenso en esta guía, 41% del panel apoya combinación de TC + Cintigrama óseo versus 47% apoya imágenes de nueva generación como PET/TC (37%) o RM cuerpo completo (10%).

Imagen en recaída bioquímica PSA: Uso de PET/TC reporta tasa mayor a 50% de detección para PSA sobre 2ng/mL. Uso de F18-Colina bastante limitado con PSA < 1ng/mL; con superioridad del Ga68-PSMA.

Detección de enfermedad oligometastásica con intención curativa, posterior a tratamiento local del cáncer prostático. 22% votaron por TC y/o MR + Cintigrama óseo, frente a 74% sobre uso de nuevas generaciones de imágenes como PET/TC sólo en 47%, PET/TC + MR pélvica en 22%, MR pélvica + MR cuerpo completo en 6% y 2% MR cuerpo completo solo.

Frente a la pregunta de qué trazador PET/TC ocupar en este caso, 76% utilizaría PSMA, 10% Fluciclovina, 6% Colina y 4% por ninguno de estos tres.

EANM-SNMNI GUIDELINE (33)

En primer lugar se nombran las dos indicaciones validadas internacionalmente, luego de eso se hace mención a indicaciones emergentes en la práctica clínica habitual.

- Estadificación primaria en enfermedad de alto riesgo antes de procedimiento quirúrgico o planificación de radioterapia externa. Recomendada especialmente en la guía para valores bajos de PSA (0.2 a 10ng/mL) por su alta sensibilidad.
- Localización de tejido tumoral en cáncer de próstata recurrente. Definida como Gleason Score mayor a 7, PSA mayor a 20ng/mL, estadio clínico T2c o 3a; en los que el PET/TC PSMA ha mostrado superioridad a TC, RM y cintigrama óseo para detección de metástasis.

Indicaciones emergentes

- Etapificación antes y durante radioterapia PSMA dirigida.
- Biopsia dirigida posterior a biopsia previa negativa en pacientes con alta sospecha de cáncer prostático.
- Monitorización del tratamiento sistémico en cáncer de próstata metastásico.

Revisión actual publicada en NATURE sobre el uso del PET/TC PSMA en el manejo del cáncer prostático (28)

Detección Local: MR técnica de elección para detección de cáncer de próstata luego de biopsia inconclusas o negativas, como también para definir en la etapificación local el compromiso de cápsula o vesícula seminal. La introducción del PET/MR permite evaluar información conjunta funcional y molecular. El uso de PSMA provee alto ratio entre lesión tumoral versus background. Considerar, que no todos los primarios poseen sobreexpresión de PSMA (10% casos).

Estadificación primaria: Evaluación nodal, visceral y ósea. Tradicionalmente uso de TC y cintigrafía ósea. Aproximadamente 80% de linfonodos metastásicos son menores a 8mm. TC sensibilidad de 42% y especificidad 82%. El uso de PET/TC PSMA provee una sensibilidad de 65.9% y especificidad de 98.9% para estadiaje nodal en series publicadas.

Estadiaje de cáncer prostático recurrente: Exámenes limitados con PSA bajo (TC y cintigrama óseo), así mismo, en las guías, la mayoría de imágenes están recomendadas para pacientes sintomáticos o PSA >10ng/mL. Importante rol del PET/TC con PSMA en recurrencia bioquímica posterior a prostatectomía radical (PSA > 0,2 ng/dL) e incluso con valores más bajo de PSA.

g) Rendimiento del PET/TC PSMA en cáncer de próstata.

Estadificación primaria

En una serie descrita de 21 pacientes (35), se describió compromiso de vesículas seminales en 11/21 pacientes (52%), con certeza de 86%. La invasión fuera de cápsula fue descrita en 12/21 pacientes (57%), con certeza de 71%.

En un meta-análisis (36) con correlación histopatológica y PET PSMA de 5 reportes que incluyeron sus criterios de inclusión, se evidenció una sensibilidad y especificidad de 86% para el PET PSMA mediante análisis por paciente, así como sensibilidad de 80% y 97% especificidad en el análisis por lesión.

Otra revisión fue la publicada por T. Maurer et al (37), analizaron una serie de 130 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio a alto, sometidos a PET/TC o PET/MR antes de prostatectomía radical y disección nodal pélvica. Se encontró en 41/130 pacientes metástasis linfonodales (31,5%), lo que determina una sensibilidad de 65,9% y especificidad de 98,9%. Se disecaron 734 ganglios, de los cuales 117 mostraron metástasis (15,9%). En este análisis por lesión, la sensibilidad del PET PSMA fue 68,3% y la especificidad de 99,1%.

Planificación de Radioterapia

Una serie descrita de 15 pacientes posterior a prostatectomía radical para planificación de RT (38), mostró que en 53,3% de los casos existió un cambio en el estadio de TNM con el resultado del PSMA. La RT cambio en 33,3% de los pacientes, especialmente en el target de volumen. En 25% de los casos se indicó irradiación a linfonodos pélvicos. Además existió en 13,3% de los casos un downstaging producto del resultado del PET/TC PSMA.

Retapificación: Recidiva bioquímica PSA

En una serie de 319 pacientes publicada por Afshar – Oromieh et al (39), con una mediana de valor de PSA 4,6 ng/mL se encontró al menos una lesión típica de cáncer en 83% de los pacientes. Incluso, se demostró una tasa de detección de 50% para PSA <0,5 ng/mL.

El grupo de M. Eiber et al (40), publicó una cohorte de 248 pacientes con recurrencia bioquímica posterior a prostatectomía radical, los cuales tenían un PSA promedio de 1,99ng/mL, con detección en un 89,5% casos de lesiones sospechosas. Además existió desglose por PSA, con valor de detección para PSA entre 0,2 a 0,5 ng/mL en 57,9% de los casos, 72,7% entre 0,5 a 1 ng/mL, 93% entre 1 a 2 ng/mL y 96,8% para PSA mayor o igual a 2ng/mL.

Finalmente, una serie de 270 pacientes publicada por J. Calais et al (41), con evaluación del rendimiento del PSMA en pacientes con PSA < 1ng/mL (mediana 0,44 ng/mL), se encontró positividad en 132 pacientes (49%), de los cuales un 17,5% fue en el lecho prostático, 30,5% de linfonodos pélvicos, 3,5% linfonodos extrapélvicos, 8,5% metástasis óseas y 1% metástasis visceral.

Recurrencia posterior a tratamiento radioterapéutico (braquiterapia y RT externa)

El grupo de I. Einspieler et al (42), publicaron una serie de 118 pacientes, con mediana de PSA de 6,4 ng/mL; de los cuales 77 fueron tratados con RT externa y 41 con braquiterapia. Un total de 107/118 pacientes (90,7%) mostraron hallazgos patológicos en PSMA, con recurrencia local en 63,5% de los casos, 59,8% con lesiones a distancia y ambos hallazgos en 23,4%.

Teranóstica: Control de tratamiento con radionucleidos

Los datos clínicos preliminares muestran resultados prometedores del uso de Lutecio 177-PSMA, emisor predominantemente de energía beta, y en menor proporción de radiación gamma (43).

Una serie descrita de 53 pacientes (44) tratados con Lu177-DKFZ-617 (PSMA) mostró que existió respuesta molecular a la terapia con remisión parcial en 11 pacientes (morfológica en 6), enfermedad estable molecular en 5 pacientes (morfológica en 13) y progresión en 8 pacientes. Todos los pacientes sintomáticos presentaron mejoría del dolor y calidad de vida.

MATERIALES Y METODOS

a) Recolección de Datos

Desde la instalación y puesta en marcha del PET/TC en la Clínica Santa María en el mes de Julio del año 2013, se han realizado más de 4500 exámenes hasta Diciembre del 2017, con diversos tipos de radiotrazadores de acuerdo al diagnóstico de referencia, como es el caso del F18-FDG, F18-Colina, Ga68-DOA, Ga68-PSMA y F18-PSMA.

Cada examen realizado, fue consignado de forma prospectiva en una tabla Excel® para futuros análisis, cuyos datos obtenidos fueron número de identificación del paciente, sexo, edad, fecha de realización del examen, radiotrazador empleado, dosis (expresada en mCi), hemoglucotest, creatinina plasmática, diagnóstico de referencia e informe validado del examen en extenso.

Además, el médico de turno encargado de completar esta base de datos, clasificó el diagnóstico de referencia en forma numérica de acuerdo a diferentes subtipos de cáncer y otras patologías de derivación con números del 1 al 37; y a su vez, el motivo de derivación del examen fue clasificado con números del 1 al 4, donde 1 corresponde a examen diagnóstico, 2 examen de etapificación, 3 estudio de control y 4 reetapificación.

Se procedió a utilizar filtros de selección respectivos como “Ga68-PSMA” en radiotrazador y “Cáncer de próstata” clasificado con el número “28” en el diagnóstico de referencia para obtener la muestra de pacientes estudiada para ser analizada en este trabajo. El resultado de la búsqueda posterior a revisión de los datos finales arrojó 260 exámenes PET/TC con Ga68-PSMA, realizados desde Febrero del 2015 a Diciembre del 2017.

Posteriormente, se realizó en forma retrospectiva, la recolección de datos de los pacientes examinados mediante la utilización del Registro Clínico Electrónico (RCE, Medysin 3.0 de TISAL, <http://rce.csm.cl>) y el Portal Carestream Vue Motion para visualización de exámenes de la Clínica Santa María (<http://digital.csm.cl>), por usuarios autorizados.

Los datos recolectados de la tabla inicial, fueron complementados según disponibilidad, con los siguientes antecedentes; como el valor del antígeno prostático específico (PSA) total en la fecha más próxima del examen, score de Gleason, conducta del clínico con el resultado del PET/TC, resultado anatomo-patológico de la biopsia quirúrgica, exámenes complementarios atingentes (resonancia magnética de pelvis, tomografía computada y cintigrafía ósea) y otros antecedentes importantes como por ejemplo tratamientos médicos o quirúrgicos

previos. El informe del PET/TC fue desglosado en primera instancia con los hallazgos a nivel prostático/lecho quirúrgico, SUVmax hepático, compromiso locorregional, infiltración adenopática y/o presencia de lesiones metastásicas.

Con estos datos recopilados, se reanalizó la clasificación de motivo del examen expresada anteriormente (numérica del 1 al 4) y se mantuvo su número los exámenes bien catalogados y se reclasificó los exámenes mal clasificados, según los siguientes criterios:

- 1: *Examen diagnóstico*: Sospecha de cáncer prostático, sin biopsia.
- 2: *Etapificación*: Cáncer de próstata diagnosticado histológicamente.
- 3: *Examen de control*: Realizado posterior a terapia (hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia) para evaluación de la respuesta a esta misma y/o comparación con examen previo, o control sin sospecha clara de recidiva.
- 4: *Reetapificación*: Sospecha de recidiva por ascenso del PSA posterior a terapia; recurrencia bioquímica posterior a prostatectomía radical; paciente diagnosticado en el pasado sin seguimiento o tratamiento actual, en el que se quiere valorar extensión de la enfermedad.

Posterior a este análisis, se excluyó del análisis a 57 estudios, como los pacientes sometidos a examen de control (ya que no fue un objetivo de este trabajo analizar la respuesta terapéutica de este subgrupo de pacientes), estudios de reetapificación sin valor de PSA disponible y un paciente sometido a examen diagnóstico sin evidencia de cáncer prostático en el seguimiento (biopsia negativa, PET/TC negativo). Por ende, la población a analizar se dividió en dos grupos; 109 pacientes sometidos a examen de diagnóstico/etapificación y 94 pacientes sometidos a PET/TC de reetapificación.

b) Instrumentación

Previo a la realización de cada examen, el personal médico realizó la entrevista para obtener datos relativos importantes para el examen. Además, se obtuvo la firma del consentimiento informado en todos los pacientes estudiados.

Se utilizó el radiotrazador Galio 68 – PSMA - 11 con dosis usualmente de 2 a 5mCi, según cantidad de dosis de distribución por el proveedor Positron Pharma S.A, obtenido mediante elución de generador Germanio 68 – Galio 68.

Cada examen fue realizado en equipo híbrido Philips modelo TruFlight Select PET/TC (tecnología Time of Flight - TOF), año 2013 (16 canales), posterior a aproximadamente 60 minutos de la inyección endovenosa de Ga68-PSMA.

El estudio morfológico fue realizado como Tomografía computada diagnóstica, con uso de medio de contraste yodado siempre que fuese posible, administrado por bomba inyectora según protocolo (Omnipaque 300mg Yodo/mL; 2mL/kg). En caso de antecedente de alergia leve o dudosa al medio de contraste, fue realizado premedicación con glucocorticoides. En casos de alergia severa al medio de contraste o falla renal crónica etapa IV (Clearance de creatinina menor a 30ml/min/1.73m²) se procedió a realizar el estudio sin medio de contraste.

Posterior a la adquisición del scout scan, se delimita el rango del PET/TC, adquiriendo en primera instancia el TC con medio de contraste y luego el PET, con parámetros de 10 segmentos (“camas”) de 4 minutos cada una, desde base de cráneo hasta tercio medio de fémur. Una vez finalizado el PET, se realiza una adquisición de TC de tórax en inspiración. En casos seleccionados, se efectuó adquisición adicional postmicción tardía de pelvis. Los datos obtenidos se procesan en la estación de trabajo Philips Fusion Viewer por Tecnólogo médico entrenado en PET/TC.

El informe preliminar fue realizado por un residente de medicina nuclear, siendo revisado, corregido y complementado por un radiólogo de la unidad de cuerpo/abdomen-pelvis de la Clínica Santa María y por un Médico Nuclear con amplia experiencia en imágenes híbridas. Cabe recalcar que se realizó un informe único en conjunto por Medicina Nuclear y Radiología en todos los pacientes.

c) Análisis estadístico

Se utilizó el software GraphPad Prism 7.04 para en un comienzo realizar cálculo de promedio + desviación estándar (SD), mediana, rango e intervalo de confianza (95%). Posteriormente, se realizó el análisis de la distribución Gaussiana de la muestra a través del test de normalidad de D’Agostino-Pearson omnibus.

Para las muestras no pareadas, con distribución Gaussiana se utilizó el “Test t no pareado” y para los datos sin distribución Gaussiana se utilizó el “Test de Mann-Whitney”. Por otra parte, para las muestras pareadas, sin distribución Gaussiana se utilizó “Test de Wilcoxon” y para distribución Gaussiana, el “Test t pareado”.

La correlación de datos se efectuó a través de la Correlación de Spearman no paramétrica (no Gaussiana) y Coeficiente de correlación de Pearson (muestra de distribución Gaussiana).

El valor “p” considerado estadísticamente significativo fue < 0,05.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 203 pacientes, con promedio de edad fue 67 años (mediana 68 años), con dosis promedio inyectada de PSMA-Ga68 de 3,83mCi. El valor del PSA antes del examen fue en promedio 28,44 ng/mL (mediana 7,11 ng/mL) y el Gleason Score promedio fue 7 (mediana 7).

El promedio descrito en nuestra serie para este radiotrazador de SUVmax hepático es 8,477 (DE 2,666) y con mediana de 8,2.

Se dividió inicialmente los resultados en positivos (92/203) versus negativos (111/203), con porcentajes respectivos de 45,3% y 54,7%, respectivamente.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la edad de estos grupos ($p = 0,475$) y en el promedio de captación hepática SUVmax ($p = 0,740$).

Por otra parte, se encontró diferencias estadísticamente significativas en el promedio del PSA total ($p < 0,0001$) (Gráfico 1) y en el Score de Gleason ($p = 0,001$) (Gráfico 2).

Gráfico 1

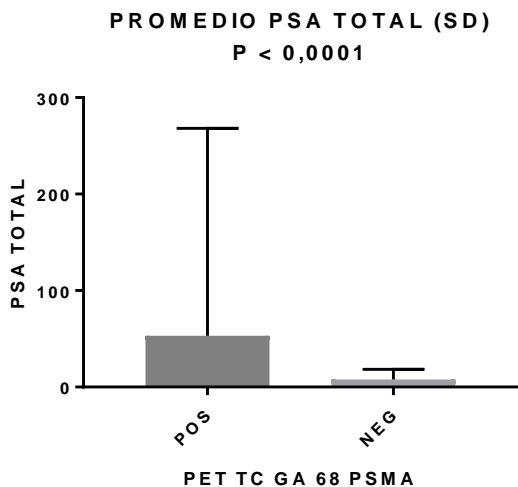
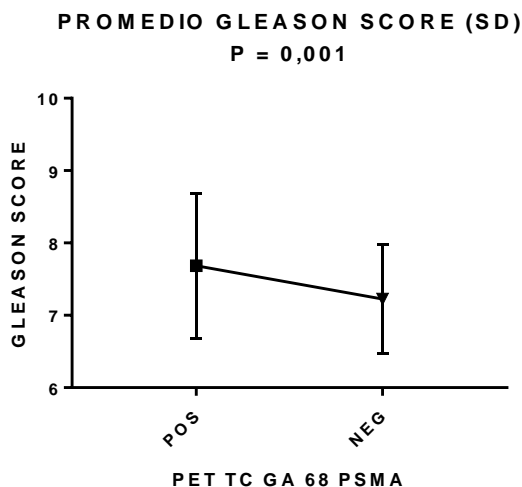


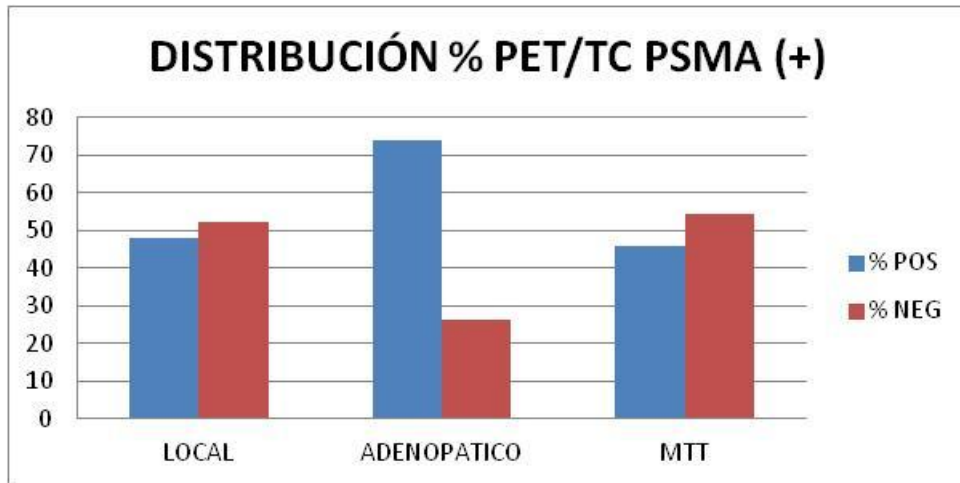
Gráfico 2



No se observó correlación significativa estadísticamente entre PSA total y Gleason Score, ni entre PSA total y la edad, en ninguno de los grupos.

En el análisis de los 92 casos positivos, se encontró que 44/92 (47,8%) poseían hallazgos a nivel local (próstata, lecho quirúrgico, seminales); 68/92 (73,9%) tenían enfermedad adenopática positiva y 42/92 (45,7%) hallazgos sugerentes de metástasis a distancia (ósea y/o visceral). Ver a continuación gráfico N°3.

Gráfico 3



Finalmente, se calculó el porcentaje de compromiso adenopático infradiafragmático versus supra e infra (gráfico 4); así como el porcentaje de metástasis óseas exclusivas versus visceral y versus mixta (gráfico 5).

Gráfico 4

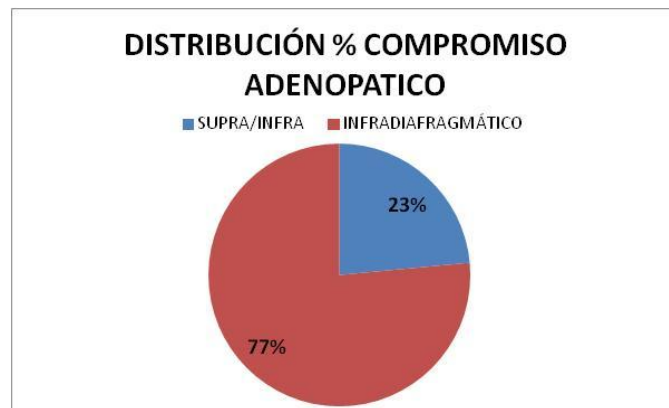
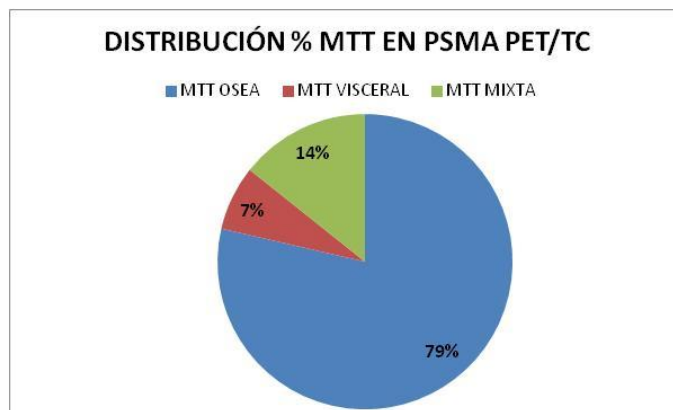
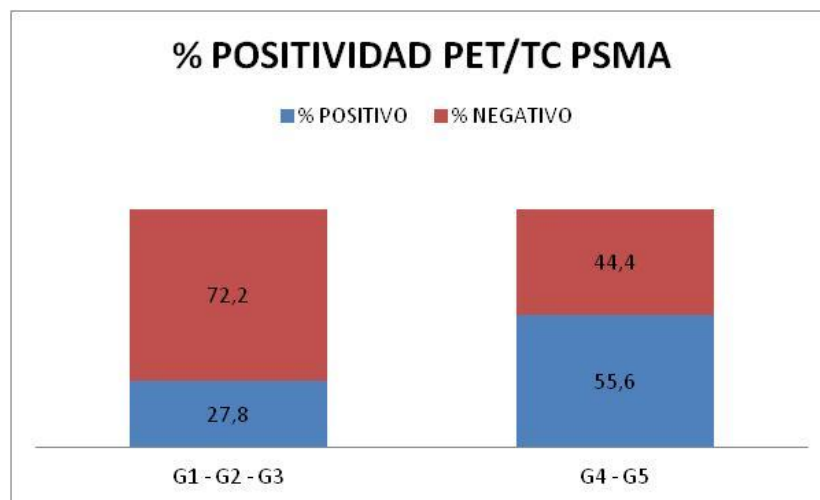


Gráfico 5



En 151/203 (74,4%) pacientes se dispuso del Score de Gleason, dividiendo la muestra total en dos grupos a partir del uso de “grade group”. El primer grupo fue conformado por pacientes con “grade group” 1 – 2 – 3 (Score de Gleason igual o menor a 7) compuesto por 97 pacientes (64%); el segundo grupo con “grade group” 4 – 5 (Score de Gleason 8, 9 o 10) compuesto por 54 pacientes (36%). Ambos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la edad ($p = 0,165$), pero si en el valor del PSA ($p = 0,0004$), siendo la mediana de 4,925 ng/mL en el primer grupo versus 11,02 ng/mL en el segundo grupo. Se adjunta gráfico de análisis, que reveló, un porcentaje de positividad del PET/TC PSMA de 27,8% en el primer grupo versus 55,6% en el segundo grupo (gráfico 6).

Gráfico 6



a) PET/TC EN ETAPIFICACIÓN DE CANCER DE PRÓSTATA

Se realizaron 109 estudios para etapificación de neoplasia prostática, con un promedio de edad de 67 años (rango 42-98 años). La dosis de Ga68-PSMA inyectada fue en promedio 3,8mCi (rango 2,2-7,0 mCi). La captación hepática fisiológica del radiotrazador fue variable, con un promedio de SUVmax 8,5 (rango SUVmax 3.4 – 17).

El antígeno prostático específico total (PSA) estuvo disponible en 100 pacientes, con promedio previo al examen de 47.8 ng/dL, mediana de 11,4 ng/dL y rango de 1,28 – 1889 ng/dL; y el score de Gleason obtenido mediante punción por aspiración con aguja fina (PAAF) estuvo disponible en 94 pacientes y tuvo una mediana de 7, con rango de 6-10. Valores adjuntos en tabla 1.

Tabla 1

	N° Datos	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo	Promedio	Desviación Estándar
Edad (años)	109	42	68	98	66,88	9,965
Dosis PSMA (mCi)	109	2,2	3,7	7,0	3,8	0,847
SUVmax hígado	109	3,4	8,2	17	8,55	2,788
PSA ng/dL	100	1,28	11,4	1889	47,79	201,5
Gleason Score	94	6	7	10	7,46	0,9

Posteriormente, se dividió la muestra en 2 grupos de acuerdo al hallazgo en PET/TC con Ga68-PSMA, clasificándose como examen positivo los que presentaban compromiso adenopático o metastásico en informe médico consolidado, y como examen negativo para diseminación a los que no presentaban enfermedad confinada a la próstata o local (vesículas seminales).

El grupo con PET/TC PSMA positivo se constituyó por 37 pacientes, lo que corresponde a 33,9% de la muestra; el grupo con examen negativo para diseminación, lo constituyó 72 pacientes (66,1%) (Gráfico 7). Ambos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en edad (Gráfico 8).

El promedio de la dosis inyectada mostró una diferencia significativa (Gráfico 9), con promedio mayor en el grupo con PSMA positivo, aunque no hubo diferencias en la el promedio de captación del SUVmax hepático (Gráfico 10).

Gráfico 7

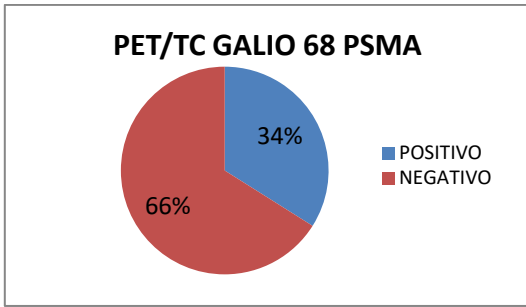


Gráfico 8

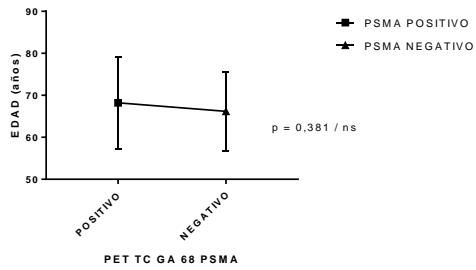


Gráfico 9

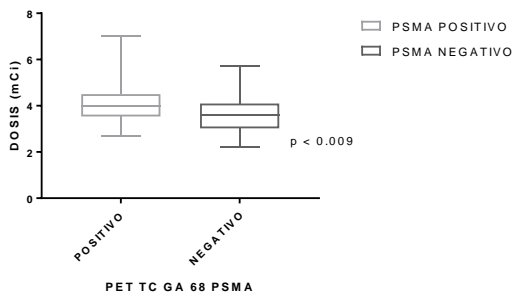
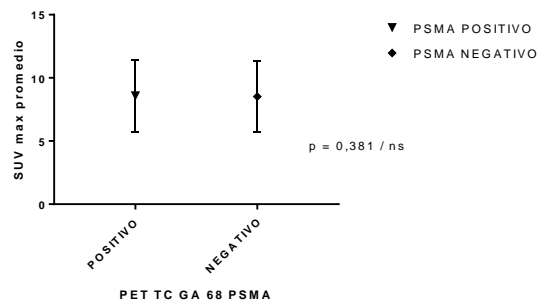


Gráfico 10



El análisis de PSA total (Gráfico 11) y Gleason Score (Gráfico 12) mostró que el valor promedio en el grupo PSMA positivo fue de 120.4 ng/dL y puntaje 8, respectivamente; en el grupo PSMA negativo el PSA promedio fue de 12.04 ng/dL y el Score de Gleason promedio 7,2; valores con diferencia estadísticamente significativa, con valor $p < 0,001$ en ambos datos examinados.

Gráfico 11

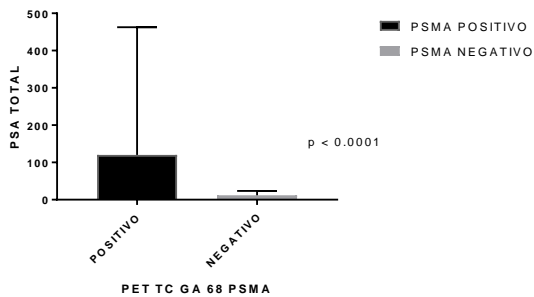
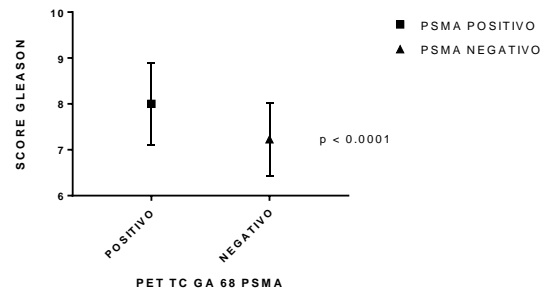


Gráfico 12



El análisis detallado por grupo PSMA positivo (Tabla 2) y PSMA negativo (Tabla 3), se detalla a continuación.

Tabla 2

PSMA POSITIVO	N° Datos	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo	Promedio	Desviación Estándar
Edad (años)	37	42	68	98	68,22	10,89
Dosis PSMA (mCi)	37	2,7	4,0	7,0	4,12	0,948
SUVmax hígado	37	3,4	14,8	17,0	8,59	2,839
PSA ng/dL	33	2,8	26,75	1889	120,4	342,4
GS	28	7	8	10	8	0,90

Tabla 3

PSMA NEGATIVO	N° Datos	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo	Promedio	Desviación Estándar
Edad (años)	72	43	68	89	66,19	9,463
Dosis PSMA (mCi)	72	2,2	3,6	5,7	3,64	0,747
SUVmax hígado	72	4,0	8,25	16,0	8,53	2,78
PSA ng/dL	67	1,28	8,6	74,4	12,04	11,42
Gleason Score	66	6	7	10	7,23	0,80

En relación a los hallazgos del PET/TC Ga68-PSMA en la glándula prostática, se observó que 89 exámenes tenían captación confinada a la próstata (unifocal, bifocal o heterogénea), con valor SUVmáx promedio de 16,34 (DE: 12,91) medida en el área más captante. Sólo 17 estudios presentaron actividad local extraprostática como en vesículas seminales, con SUVmáx promedio prostático de 22,79 (DE: 19,84); esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,215$). Hubo 3 pacientes en que no se pudo cuantificar la actividad prostática del radiotrazador por antecedente quirúrgico de resección transuretral (RTU), la cual interfería en la medición del SUVmáx por actividad urinaria del Ga68-PSMA.

El compromiso adenopático estuvo presente en 33 exámenes, los cuales al ser comparados con el grupo negativo para extensión linfonodal, los valores presentaron diferencia estadísticamente significativa en PSA total (Gráfico 11), Score Gleason (Gráfico 12) y SUVmax prostático (Gráfico 13). No existió diferencias estadísticamente significativas para la edad de los pacientes entre

estos dos grupos (Gráfico 14). Cabe destacar que 4 pacientes del grupo linfonodal negativo y 14 pacientes del grupo linfonodal positivo, tuvieron enfermedad metastásica ósea y/o pulmonar concomitante detectada en PET/TC PSMA.

Gráfico 11

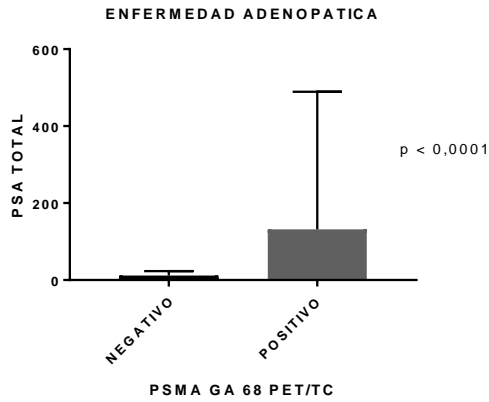


Gráfico 12

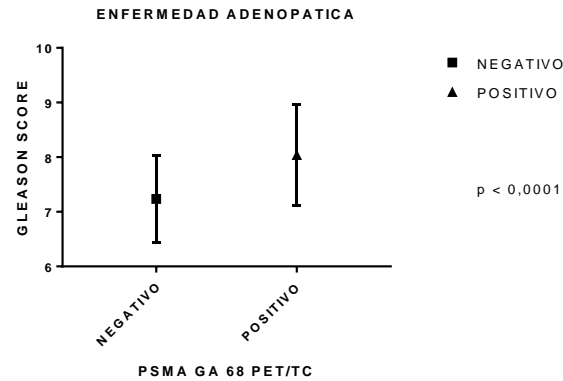


Gráfico 13

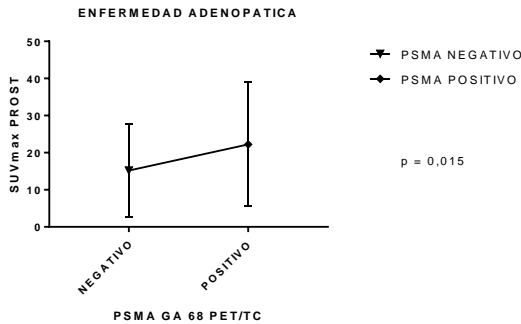
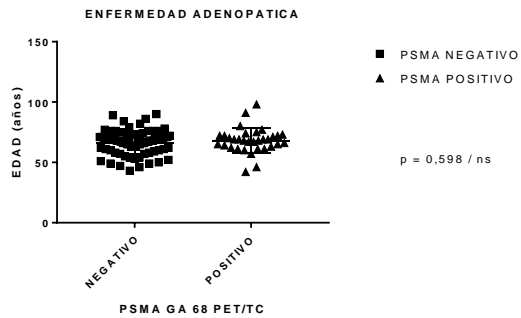


Gráfico 14

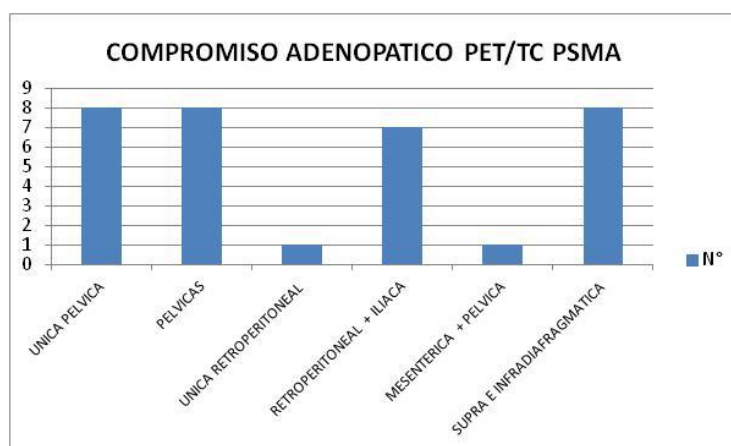


La distribución del compromiso adenopático fue en la aproximadamente la mitad de los casos (16/33) exclusiva a nivel pélvico como iliaca externa, iliaca interna y obturatriz (o sea, bajo la bifurcación de iliacas comunes), clasificados por TNM como “N1”. Los otros 17/33 exámenes, corresponden a compromiso evidencia por el PET/TC sobre la bifurcación de las iliacas comunes, por lo que son clasificados por TNM como “M1a” (Gráfico 15). El análisis estadístico, no mostró diferencias significativas del valor del PSA total y del Gleason Score entre estos dos grupos (valor $p = 0,341$ y $p = 0,531$, respectivamente).

Cabe destacar que 8 pacientes poseen ganglio único hipercaptante locorregional, de las cuales 5 son subcentimétricos (no sospechosos en TC, definidos como linfonodos) y 3 como pequeñas adenopatías de 11, 12 y 18 mm de diámetro.

Por otra parte, 18 pacientes presentaron enfermedad metastásica ósea y/o pulmonar detectada en PET/TC Ga68-PSMA; de los cuales 14 fueron enfermedad exclusiva ósea, 2 exclusiva pulmonar y 2 mixta pulmonar-ósea. El promedio de la lesión ósea más captante fue SUVmáx 27,61 (rango 6,7 a 94,6). La mayoría de los pacientes con metástasis óseas tuvieron enfermedad polioestótica 12/16 (75%). En cambio, de los 4 pacientes que tuvieron compromiso pulmonar, uno de ellos no presentó captación significativa del PSMA (la mayoría de las lesiones subcentimétricas), hallazgo evidenciado sólo en TC; y en los otros tres el promedio de captación de la lesión con mayor SUVmáx fue 5,9. No se evidenciaron otros sitios de metástasis en estos exámenes de etapificación.

Gráfico 15



Sólo en 17/109 pacientes se dispuso del cintigrama óseo y PET/TC con PSMA. Dado este pequeño número de pacientes, sólo se describe a continuación los hallazgos, sin poder calcular rendimiento. Hubo 11 cintigrama óseos informados como negativos (1 con hallazgos positivos al PSMA), 1 informado como positivo con lesión única, que fue negativo al PSMA y 5 que fueron inespecíficos/indeterminados de los cuales 3 fueron negativos y 2 positivos, con respecto al PET/TC PSMA.

En relación a la decisión del médico tratante con el examen realizado, 40/109 paciente no pudieron ser seguidos en ficha clínica, ya que no contaron con atención en Clínica Santa María y 2/109 fueron derivados a comités oncológicos externos. Por ende, 67 pacientes estuvieron disponibles para realizar el seguimiento institucional. La intervención quirúrgica mediante prostatectomía radical fue elegida como primera terapia en 46/67 pacientes (68,5%), 7/67 a solo hormonoterapia (HT) (como por ejemplo; Decapeptyl, Etaconil, Bicalutamida y Lupron), 2 a HT más radioterapia (RT), 4 a HT más quimioterapia (QT), 6/67 derivados a terapia con FocalOne HIFU (9%), 1 a braquiterapia y 1 a radioterapia.

En relación a los pacientes derivados para la intervención quirúrgica, 44/46 se operaron en Clínica Santa María y se pudo obtener el protocolo operatorio. Todos estos casos fueron histológicamente comprobados como Adenocarcinoma Prostático, la mayoría fueron Gleason 7 (30/44) con un 68% de los casos (Gráfico 16). El valor promedio del PSA etapificación fue 11,36 (rango 1,28 a 60) y una edad promedio de 64,7 (rango de 43 a 79).

Cabe destacar que el PET/TC PSMA de etapificación fue negativo para compromiso metastásico en todos los pacientes sometidos a cirugía; en cambio, algunos de ellos mostraban compromiso adenopático en 7/44 casos, los cuales se deglosaban de la siguiente forma; 4 sólo con compromiso iliaco único, 1 con adenopatía única retroperitoneal retrocava, 1 con compromiso retroperitoneal y pélvico, y el último con enfermedad supra e infradiafragmático.

Se clasificó a los pacientes según estadio "T" de la clasificación TNM 7 (Gráfico 17), a través del análisis descrito por el patólogo en la biopsia; siendo el 43% de los casos confinado a la glándula prostática, 55% con extensión fuera de la cápsula prostática y/o hacia vesículas seminales y 2% (1 caso) con extensión vesical. El PET/TC PSMA tuvo un rendimiento bajo en la detección de extensión de compromiso local (extracapsular, seminales y vesical), con detección sólo de 4 casos de los informados anatomopatológicamente.

Gráfico 16

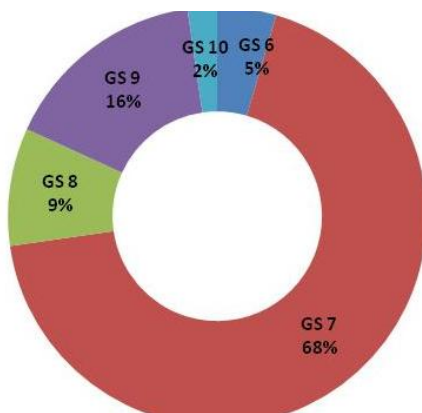
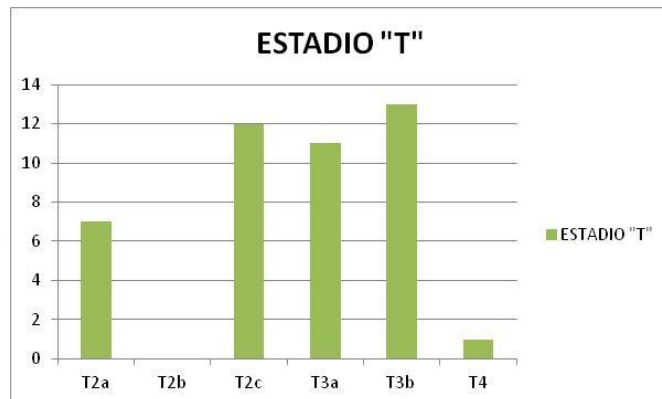


Gráfico 17



El análisis de las linfonodos extraídos en la cirugía (total muestral 447 ganglios) muestra que sólo 3/44 (7%) tuvieron compromiso anatomopatológico, siendo los tres casos detectados en PET/TC PSMA, sin existir falsos negativos.

- El primer paciente de 67 años, PSA etapificación de 60ng/dL, Gleason Score 7, estadio quirúrgico T3b por compromiso de vesículas seminales. PET/TC PSMA muestra SUVmax prostático de 19, con adenopatía única

ilio-obturatriz derecha de 10mm, con SUVmáx de 8,6. El análisis de las adenopatías extraídas mostró 4/13 ganglios positivos.

- El segundo paciente de 63 años, PSA etapificación 26,75 ng/dL, Gleason Score 9, estadio quirúrgico T3b por compromiso de vesículas seminales, PET/TC PSMA muestra SUVmáx prostático de 6,1; con adenopatías múltiples supra e infradiafragmáticas en PET/TC, mostrando 9/11 adenopatías locorregionales positivas para infiltración tumoral.
- El tercer paciente de 74 años, PSA etapificación 13,9 ng/dL, Gleason Score 9, estadio quirúrgico T4 por compromiso de vesículas seminales e infiltración vesical, PET/TC PSMA muestra SUVmáx prostático de 51,5; con adenopatías múltiples infradiafragmáticas retroperitoneales y pélvicas en PET/TC, mostrando 29/40 adenopatías locorregionales positivas para infiltración tumoral.

Cabe destacar entonces que 38/44 pacientes (86,3%) tuvieron PET/TC negativo para compromiso adenopático y análisis anatomopatológico concordante, lo que correspondió a un total de 383 ganglios no tumorales examinados.

Por otra parte, 3 casos fueron considerados falsos positivos para compromiso adenopático locorregional (iliaco-obturatriz), ya que los datos obtenidos del informe del PET/TC mostraban captación del ligando de PSMA, siendo negativos en la biopsia (todos estos fueron adenopatías hipercaptantes únicas en PET/TC).

- El primer paciente de 73 años, PSA etapificación de 6,75ng/dL, Gleason Score 7, estadio quirúrgico T3b por compromiso de vesículas seminales. PET/TC PSMA muestra SUVmax prostático de 25,7; con adenopatía única iliaca interna izquierda de 3mm, con SUVmáx de 5,5. Biopsia 12 ganglios negativos.
- El segundo paciente de 71 años, PSA etapificación 13,68 ng/dL, Gleason Score 7, estadio quirúrgico T3b por compromiso de vesículas seminales y bandeleta, PET/TC PSMA muestra SUVmáx prostático de 35,5; con adenopatía única obturatriz de 18mm, con SUVmáx de 26,7. Biopsia 11 ganglios negativos.
- El tercer paciente de 65 años, sin PSA etapificación, Gleason Score 7, estadio quirúrgico T3a por compromiso extracapsular, PET/TC PSMA muestra SUVmáx prostático de 42,8; con adenopatía única iliaca interna izquierda de 5mm con SUVmax 7,2. Biopsia 9 ganglios negativos.

Cabe recalcar que el Gold Standard utilizado en nuestro trabajo fue la biopsia excisional quirúrgica, la cual depende de las habilidades del cirujano para extraer todos los ganglios sospechosos y del sitio de ubicación de este, por lo que no se puede descartar completamente que exista algún caso en que el vaciamiento

ganglionar no haya sido completamente satisfactorio para ser comparado fehacientemente con los hallazgos del PET/TC PSMA.

Finalmente, al utilizar el estadiaje TNM con los datos en conjunto obtenidos a nivel local tumoral y adenopático a través del informe anatomopatológico, y los valores de compromiso adenopático sobre la bifurcación de la aorta a nivel iliaco y a distancia, se evidenció que 43% casos fueron Estadio II (37% IIA y 63% IIB), 48% Estadio III y 9% Estadio IV.

Al separar en dos grupos y comparar entre los estadios II (19 casos) versus III-IV (25 casos), no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la edad ($p = 0,054$) (Gráfico 18), Gleason Score ($p = 0,059$) (Gráfico 19), PSA etapificación ($p = 0,250$) (Gráfico 20) ni SUVmax hepático ($p = 0,865$); pero si existió diferencia significativa en la captación a nivel prostático ($p = 0,023$) (Gráfico 21), con SUVmax promedio de 11,74 (DE: 7,09) en el grupo del estadio II y SUVmax promedio de 19,4 (DE: 12,54) en el grupo estadio III-IV. Se adjuntan gráficos mencionados a continuación.

Gráfico 18

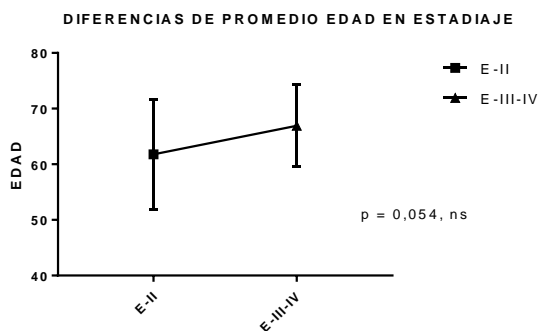


Gráfico 19

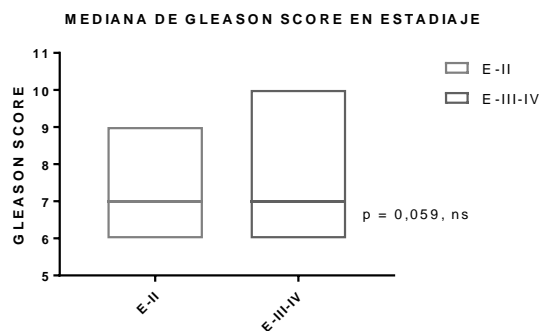


Gráfico 20

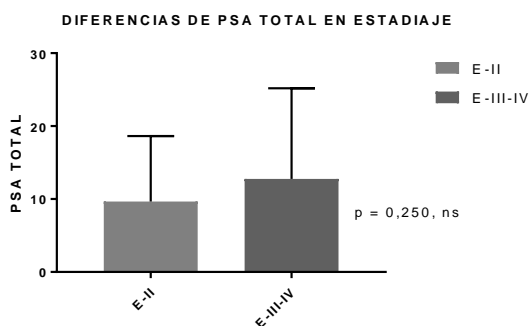
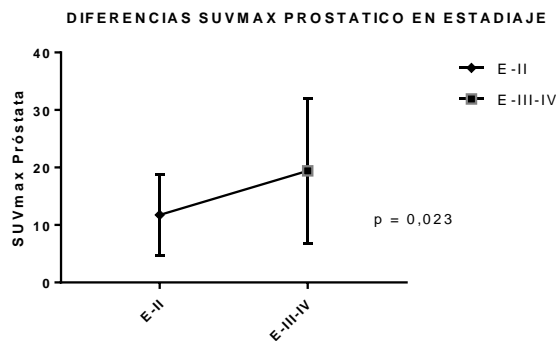


Gráfico 21



Al realizar el cálculo del rendimiento del PET/TC PSMA para compromiso extraprostático (Tabla 4) definido por biopsia quirúrgica compatible con T3a, T3b o

T4, se encontró que la sensibilidad fue 16%, especificidad de 94,7%, valor predictivo positivo (VPP) de 80% y valor predictivo negativo (VPN) de 46%.

Tabla 4

PET-TC/BIOPSIA	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO	4	1	5
NEGATIVO	21	18	39
TOTAL	25	19	44

El cálculo del rendimiento del PET/TC PSMA para detección nodal pelviana (iliaca externa, iliaca interna y obturatriz) según biopsia quirúrgica (Tabla 5), en análisis determinado por paciente, se encontró que la sensibilidad fue 100%, especificidad de 92,7%, VPP 50% y VPN 100%.

Tabla 5

PET-TC/BIOPSIA	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO	3	3	6
NEGATIVO	0	38	38
TOTAL	3	41	44

El cálculo del rendimiento del PET/TC PSMA por número de adenopatías comprometidas (Tabla 6) comparado a los resultados histológicos de la detección nodal pelviana (iliaca externa, iliaca interna y obturatriz) muestra una sensibilidad de 57,1%, especificidad de 96,2%, VPP 82,8% y VPN 95,7%.

Tabla 6

PET-TC/BIOPSIA	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO	24	5	29
NEGATIVO	18	400	418
TOTAL	42	416	447

b) PET/TC EN REETAPIFICACIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA

El segundo grupo de pacientes analizados fueron los sometidos a reestadificación, compuestos por una muestra de 94 exámenes realizados, con promedio de edad de 68 años (rango 44-89 años), PSA total previo al examen con promedio de 7,86 ng/mL, mediana 2,15 ng/mL con rango 0,003 a 168; Gleason Score (sólo disponible en 57 pacientes) con mediana de 7 (rango 5-9); dosis promedio de Ga68-PSMA de 3,864 mCi (rango 1,9 a 7,2 mCi), y el promedio de SUVmáx hepático de 8,397 (rango 4,5 a 18).

Posteriormente, se dividió la muestra en relación a los hallazgos del PET/TC PSMA (positivo versus negativo); de los cuales 55/94 (58,5%) resultaron con algún foco sugerente de recidiva/persistencia tumoral y 39/94 (41,5%) fueron negativos.

Ambos subgrupos, no mostraron diferencia significativamente estadística en edad ($p = 0,715$), gleason score ($p = 0,408$) y valor promedio de SUVmax hepático ($p = 0,681$). Existió diferencia significativa entre el valor PSA previo al estudio frente a determinar un estudio PSMA positivo vs negativo ($p < 0,0001$).

El análisis detallado de las características clínicas y complementarias estudiadas por grupo PSMA positivo (Tabla 7) y PSMA negativo (Tabla 8) se adjuntan a continuación.

Tabla 7

PSMA POSITIVO	N° Datos	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo	Promedio	Desviación Estándar
Edad (años)	55	44	68	86	68	9,63
SUVmax hígado	55	4,5	8,2	18	8,56	2,57
PSA ng/dL	55	0,11	7,53	168	12,86	23,57
Gleason Score	29	5	7	9	7,4	1,015

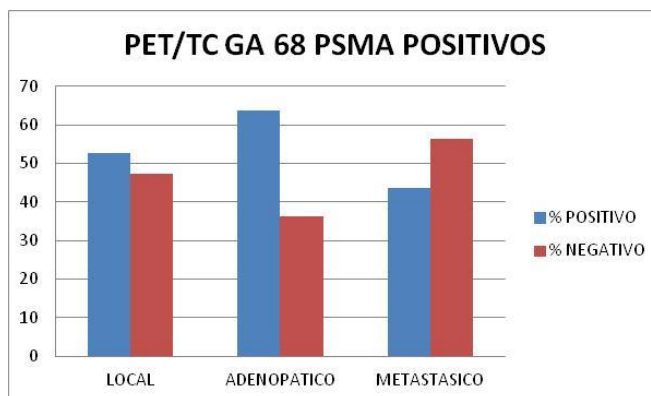
Tabla 8

PSMA NEGATIVO	N° Datos	Valor Mínimo	Mediana	Valor Máximo	Promedio	Desviación Estándar
Edad (años)	39	53	70	89	68	7,22
SUVmax hígado	39	4,6	8,5	14,8	8,17	2,49
PSA ng/dL	39	0,003	0,52	4,7	0,794	0,96
Gleason Score	28	6	7	9	7,21	0,63

Dentro de los 55 resultados positivos, se evaluó los hallazgos presentes en el PET/TC PSMA (Gráfico 22). En relación al compromiso local prostático o lecho quirúrgico, en 26/55 (47,3%) casos no se observó alteraciones, 17/55 (30,9%) presentaron captación sospechosa prostática y/o vesícula seminal; y en 12/55 (21,8%) casos fueron positivos en lecho quirúrgico.

El compromiso adenopático estuvo presente en 27/55 (49,1%) infradiafragmático, 8/55 (14,5%) existió compromiso supra e infradiafragmático, 20/55 (36,4%) no presentaron lesiones sospechosas de actividad tumoral. En relación a la presencia de metástasis 24/55 (43,6%) fueron positivos, de los cuales 23 tuvieron compromiso óseo (exclusivo óseo en 19 y 4 mixto con visceral pulmonar/pleural) y sólo 1 exclusivo pulmonar; por otra parte 31/55 (56,4%) no tuvieron lesiones metastásicas.

Gráfico 22



Posteriormente, se decidió clasificar el estudio de reetapificación en grupos de acuerdo al tratamiento primario recibido.

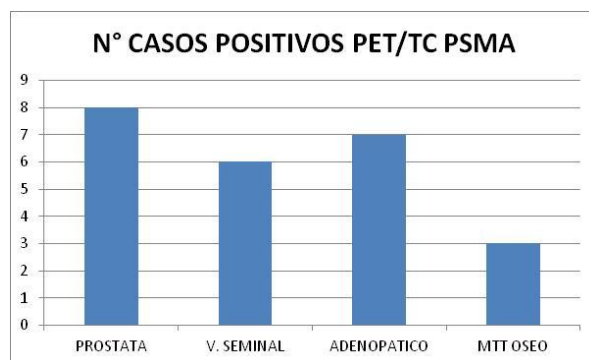
El **primer subgrupo** a identificar, fueron los pacientes tratados con radioterapia como primera opción terapéutica y que presentaban aumento del antígeno prostático, derivados para reestadaje. Se incluyeron 13 pacientes que cumplieron este criterio (radioterapia externa en 5 casos y braquiterapia en 8 casos), en los cuales el PET/TC PSMA detectó en 12/13 casos (92,3%).

Este grupo, presentó un promedio de edad de 71,9 años (rango 62-85), con una valor de PSA total al momento del examen de 7,59 ng/mL (rango 1,02 a 14,06) y con SUVmax promedio hepático de 9,21 (rango 7 a 14). El Score de Gleason sólo estuvo disponible en 6 casos, con mediana de 7 puntos.

En 8 pacientes se identificó algún foco hipercaptante de PSMA sospechoso de actividad tumoral (Gráfico 23), con SUVmax promedio de 30,35 (rango 3,1 a 116; mediana 21,5); en 6 casos existió compromiso de vesículas seminales, con

SUVmax promedio de 41,47 (rango 7,6 a 116; mediana 33), en 7 casos existió compromiso adenopático (4 sólo infradiafragmático y 3 supra e infradiafragmático) y en 3 casos se identificó compromiso óseo metastásico (2 múltiple, 1 único). No se evidenció en esta muestra compromiso metastásico visceral.

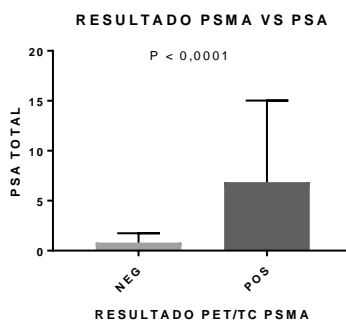
Gráfico 23



El **segundo grupo** de pacientes fueron los sometidos a prostatectomía radical, sin tratamiento complementario (no radioterapia en lecho quirúrgico, ni hormonoterapia concomitante), con sospecha de recidiva bioquímica o PSA persistentemente elevado postquirúrgico. 45 pacientes cumplieron este criterio de inclusión, con mediana de edad 67 años, PSA promedio de 3,09 ng/mL (mediana 1,01 con rango de 0,01 a 34,79) y Gleason Score (en 31 pacientes disponibles) con mediana de 7.

En relación al resultado del PET/TC PMSA 28/45 (62,2%) fueron negativos y 17/45 (37,8%) positivos. No hubo diferencias significativas en la edad ($p = 0,625$) ni en Score de Gleason ($p = 0,199$). Existió diferencia significativa en el valor del PSA total previo al examen, con promedio en el grupo negativo de 0,806 (mediana 0,523) y en el positivo con promedio de 6,85 ng/mL (mediana 4,28), $p < 0,0001$ (Gráfico 24).

Gráfico 24



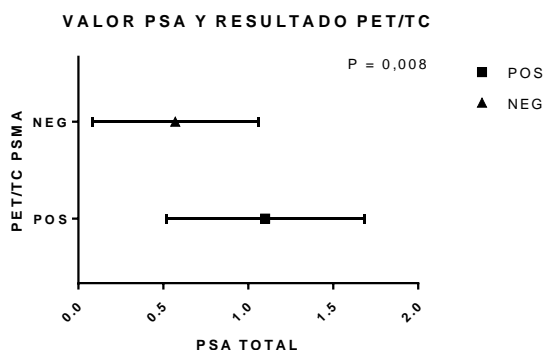
El **tercer subgrupo** (8 casos) fue definido como misceláneo no operados de la neoplasia prostática ni irradiados localmente, constituido por 4 pacientes que tuvieron como primera aproximación terapéutica hormonoterapia o quimioterapia o mixto en el pasado, así como 4 sin seguimiento clínico de neoplasia; los cuales fueron derivados para reestadificar con PET/TC PSMA. Este grupo tuvo valor PSA promedio de 18,22 ng/mL (rango 4 a 40,56; mediana 12,44), todos de los cuales tuvieron hallazgos positivos en el PSMA. Los hallazgos positivos en el examen fueron en 6/8 compromiso adenopático y 4/8 metastásico óseo.

Finalmente, el último análisis incluyó a todos los **PSA de reetapificación**, dividiéndolos en cuatro subgrupos, según rangos de PSA.

El primer grupo de análisis fueron los **PSA menor a 2.0 ng/mL** para determinar el rendimiento del PET PSMA para detección de lesiones. Se incluyeron 45/94 pacientes con promedio de edad 68 años (mediana 69 años), con mediana de PSA 0,531 ng/mL (rango 0,003 a 1,76) y promedio de 0,677 ng/mL (DE 0,54). El Score de Gleason, disponible en 32 pacientes, mostró una mediana de 7 (rango 6 a 9). Globalmente, hubo 9 pacientes con hallazgos positivos al PET/TC PSMA (20%), esta tasa de positividad fue 10,3% (3/29) en subgrupo con PSA menor a 1 y 37,5% (6/16) en el otro subgrupo de PSA de 1 a 2 ng/mL.

El análisis estadístico entre PET/TC PSMA positivo versus negativo (gráfico 25), encontró diferencias significativas en el valor del PSA ($p = 0,008$). No se evidenció diferencias en el Score de Gleason ($p = 0,55$) ni edad ($p = 0,68$).

Gráfico 25



Los hallazgos determinantes del PET/TC PSMA (+) fueron lesión identificada en lecho quirúrgico (LQX) 3/9 casos (SUVmax promedio 11,7), adenopatías regionales pélvicas en 5/9 casos, adenopatías infradiafragmáticas en 3/9 casos (retroperitoneales e iliacos comunes) y lesiones óseas en 3/9 casos (dos compromiso único, el otro múltiple). En los 9 pacientes positivos, 4 no tuvieron seguimiento en la ficha clínica institucional, 1 fue a cirugía (linfadenectomía

pelviana con 2/28 ganglios positivos) + RT consolidación (que confirmó hallazgos de PET/TC), 1 sólo hormonoterapia, 2 HT + RT ósea y otro a hormonoterapia doble (Decapeptyl + Bicalutamida) + radioterapia pélvica adyuvante. La Tabla 9 muestra el desglose de las características de estos pacientes mencionados.

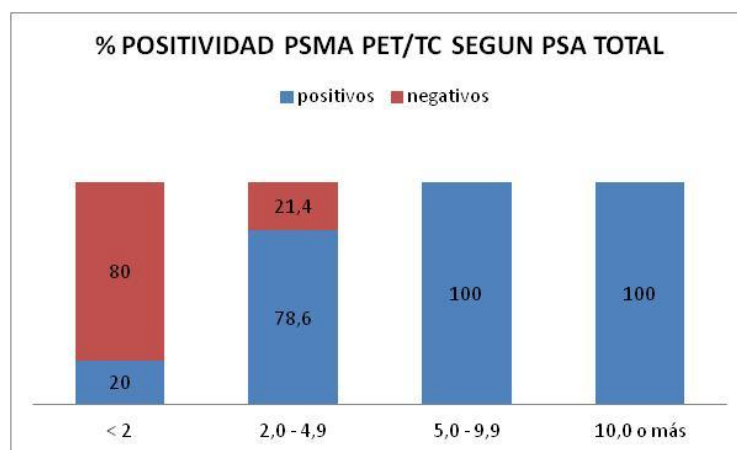
Tabla 9

EDAD	DOSIS	PSA	GS	SUVmax hepático	Antecedentes	PET LOCAL	PET ADENO	PET MTT
66	6,5	0,11	7	9,3	PR	LQX	NO	NO
66	4,3	0,46	7	8,4	PR	NO	NO	OSEO
80	2,9	0,625	NO	9	PR + RT MTT ILIACA	NO	RETRO, ILIACO EXT-INT	OSEO
69	3,22	1,02	7	9,1	RT EXT PELVICA	NO	ILIACO COMUN y OBTURATRIZ	NO
72	3	1,35	NO	15,2	PR + RT PELVICA	LQX	NO	NO
70	4,7	1,35	7	11,5	PR + RT PELVICA	NO	NO	OSEO
68	4,4	1,52	7	8,2	PR	NO	OBTURATRIZ	NO
72	2,1	1,7	NO	11	PR + RT PELVICA	NO	ILIACA EXT	NO
66	4,2	1,76	7	13,1	PR + RT PELVICA	LQX	NO	NO

En los 36 pacientes negativos de este análisis, 17 de ellos no tuvieron seguimiento en ficha clínica institucional. En los 19 pacientes restantes, la decisión clínica con el resultado del PET PSMA negativo fue en 6 de ellos control con PSA total en aproximadamente 3 meses, 5 con hormonoterapia (HT) exclusiva, 6 con RT lecho quirúrgico y 2 con HT + RT lecho quirúrgico.

En relación al segundo (n= 14 pacientes, PSA 2,0 a 4,9), tercer grupo (n = 17 pacientes, PSA 5,0 a 9,9) y el cuarto grupo (n = 8 pacientes, PSA mayor o igual a 18), se encontró los siguientes valores de positividad, según el gráfico 26.

Gráfico 26



DISCUSIÓN

El presente extenso análisis realizado, marca un importante punto de partida para el aprendizaje institucional, personal y posiblemente es una crítica en lo asistencial complementaria; teniendo en cuenta en primer lugar las limitaciones del estudio, ya que el análisis de los problemas encontrados permite tener más claro los resultados explicados y el impacto que tienen en la práctica clínica habitual.

Existe un importante aprendizaje institucional y personal, porque es el primer análisis realizado en Clínica Santa María y uno de los primeros y pocos realizado a nivel país, sobre la eficacia y rendimiento del PET/TC PSMA en la etapificación y reetapificación del cáncer de próstata, lo que permite valorar las indicaciones del examen, la población examinada y sus grupos de riesgo, el porcentaje de adherencia institucional versus exámenes externos realizados, pero aún más importante servir de control de calidad y aprendizaje de lo que se está realizando para complementar con seguimiento clínico e imagenológico los hallazgos descritos en el informe creado por el médico nuclear y radiólogo.

Por otra parte, es una crítica en lo asistencial ya que no existen protocolos actualizados a nivel país del uso del PET/TC PSMA en el cáncer de próstata, la guía clínica AUGÉ-MINSAL (1) se ha quedado en el pasado frente a los avances y rendimiento demostrados por el PSMA en las guías Europeas de Urología (34) y las de consenso entre la sociedad europea y americana de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (33); por lo cual, al no existir una política país frente a los nuevos tiempos de las imágenes híbridas, tenemos como resultado un probable infradiagnóstico de enfermedad avanzada y/o a distancia, como también un retardo en la oportunidad terapéutica, lo que perjudica principalmente al paciente usuario del examen y del sistema.

En un análisis global de los resultados obtenidos, encontramos aproximadamente un 45% de positividad en el PSMA, siendo los factores más influyentes estadísticamente significativos el valor del Gleason Score y PSA total previo al examen. Aún más, ocupando el “grade group” (12) diferenciando pacientes con Gleason Score más avanzado (G4-G5) se encontró una positividad del 55,6% versus 27,8% en el grupo de menos riesgo.

Existe una heterogeneidad marcada sobre las indicaciones del PET/TC PSMA en nuestro medio, ya que no existen criterios apropiados de solicitud del examen, quedando a decisión personal del médico tratante urólogo u oncólogo cuando solicitar un estudio; lo que se refleja en una alta tasa de estudios negativos en la muestra global estudiada (54,7%). Por ejemplo, al comparar los estudios por recidiva bioquímica, encontramos una tasa de positividad de 58,5% respecto a las

tasas descritas en publicaciones extensas internacionales, en las que los estudios positivos son mayor al 90% (42) o al 82% (39) dependiendo los criterios de inclusión ocupados y los cortes de antígeno prostático empleados.

Al ser un estudio retrospectivo, existen ciertos factores que no se pueden manejar, y que limitan la información clínica complementaria del examen. Existe una falta de información clínica importante (PSA/Gleason Score/Biopsia) tanto en la ficha clínica como en el informe del estudio imagenológico. Así mismo, existe una cantidad no menor de pacientes no institucionalizados en los cuales el seguimiento no fue posible de realizar.

Evaluamos una muestra de 203 pacientes masculinos sometidos a PET/TC Ga68-PSMA para etapificación y reetapificación de cáncer prostático, con una mediana de PSA de 7,11 ng/mL y de GS de 7 puntos, obteniendo una tasa de positividad total de 45,3%; siendo encontradas diferencias estadísticamente significativa en promedio de PSA y GS, sin diferencias en la edad ni SUVmax hepático promedio. Posteriormente, al clasificar el GS en “grade group”, el grupo 4 y 5 mostró mayor positividad del PET/TC PSMA, con valor de PSA significativamente mayor que el otro grupo menos agresivo (1-2-3).

Se subdividió la muestra en 109 estudios de etapificación, sin tratamiento previo del cáncer prostático, los cuales mostraron una positividad de 33,9% de los casos. El subgrupo de mayor fortaleza lo constituyó 44 pacientes sometidos a intervención quirúrgica en nuestra institución, en los cuales se ocupó como gold estándar los hallazgos patológicos para calcular el rendimiento del PET/TC PSMA por lesión y por paciente para compromiso local y adenopático pelviano, obteniendo resultados de sensibilidad 16%, especificidad de 94,7%, valor predictivo positivo (VPP) de 80% y valor predictivo negativo (VPN) de 46% para compromiso local; para adenopático por lesión una sensibilidad de 57,1%, especificidad de 96,2%, VPP 82,8% y VPN 95,7%.

Por otra parte, se encontró un 15% de los casos compromiso adenopático sobre la bifurcación de las iliacas consistente con M1a y un 16,5% de metástasis óseas y/o viscerales (M1b-M1c) al momento de la etapificación, lo cual brinda información anexa importante que determina un cambio del enfoque y conducta al abordar una enfermedad avanzada versus localizada.

En relación al análisis efectuado de pacientes sometidos a examen de reetapificación por aumento del antígeno prostático posterior a un primer tratamiento, se evidenció hallazgos positivos en PSMA en 58,5% de los casos, siendo el determinante mayor el valor del PSA previo al estudio, sin encontrar diferencias significativas en score de gleason, edad y SUVmax hepático.

Dentro de los subgrupos de análisis, destacamos el análisis del aumento del PSA posterior a radioterapia con intención curativa (braquiterapia, radioterapia externa), con rango de positividad del PSMA en 92,3% de los casos. En relación a recidiva bioquímica posterior a prostatectomía radical como primera terapia, se encontró como porcentaje de positividad un 37,8%. Finalmente, en el análisis de pacientes según rango de valor del PSA sometidos a PSMA, se encontró con valor PSA menor a 2ng/dL, un 20% de positividad; versus con PSA mayor a 5 ng/dL un 100% de positividad (26 estudios).

Al desglosar el estudio en pacientes sometidos a examen de etapificación con el tumor in situ, no tratado, se encontró un porcentaje de positividad de compromiso adenopático de 30% y metastásico de 16,5%; versus los pacientes estudiados por ascenso del antígeno prostático, ya sometidos a un tratamiento primario (cirugía o radioterapia) con porcentaje de positividad para diseminación nodal de 64% y a distancia de 44%. El rendimiento a nivel local prequirúrgico respecto a histología disponible en 44 pacientes fue por bajo de lo esperado, con valores para compromiso extraprostático (T3a, T3b o T4) valores de sensibilidad de 16%, especificidad de 94,7%, valor predictivo positivo (VPP) de 80% y valor predictivo negativo (VPN) de 46%.

Por otra parte, al comparar el rendimiento a nivel adenopático obtenido en nuestra serie de pacientes estudiados como etapificación y luego correlacionado con los hallazgos histológicos, se encontró en el análisis por paciente de 100% versus 88,1% en el descrito por A. Afshar Oromieh el 2015 (39) en una serie de 42 pacientes; además en el análisis por lesión se describió unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 57,1%, 96,2%, 82,8% y 95,7%. versus 76,6%, 100%, 100%, 91,4%, respectivamente. La gran diferencia de esta muestra, fue que nosotros incluimos sólo análisis de lesiones adenopáticas, en cambio en el trabajo comparado, existe heterogeneidad en la inclusión muestral, ya que algunas fueron recidivas locales.

Tal como se describió recientemente en una revisión publicada en Nature por T. Maurer et al (28), para valoración de compromiso local prostático, el PET/TC PSMA posee ciertas limitaciones, siendo la imagen de elección la RM; volviendo a destacar que aproximadamente el 10% de los primarios prostáticos no poseen captación significativa del PSMA, en nuestra serie, el valor promedio del SUV_{máx} prostático fue de 16,34 (DE 12,91) y del SUV_{máx} hepático de 8,55 (DE 2,78); por lo que aproximadamente el 13,2% de los pacientes (14/106) tuvo SUV_{max} prostático menor al promedio hepático considerando 1 DE (corte inferior: 5,77).

Otro análisis histológico y su correlato con PET/TC PSMA fue llevado a cabo por L. Budäus, et al (45); donde se describió un rendimiento por lesión adenopática de

33,3% sensibilidad, 100% especificidad, 100% VPP y 69,2% VPN. El PET/TC PSMA detectó en 4 pacientes compromiso adenopático como verdadero positivo y en 8 pacientes falsos negativos. Nuestro análisis por lesión mencionado anteriormente, mostró resultados similares en especificidad y VPP, pero mejor rendimiento en la sensibilidad y VPN, siendo importante recalcar que no tuvimos en nuestro estudio falsos negativos.

Una serie de pacientes publicada por I. Rauscher et al (46), comparó 48 exámenes con recurrencia bioquímica (mediana de 1,31 ng/mL de PSA) con PET/TC o PET/MR y linfadenectomía de salvataje. Se describió una especificidad para PET PSMA de 97,3% versus 99,1% para imagen morfológica, con tamaño promedio de linfonodo positivo al PET de 8,3mm (rango 4-25) versus CT/MRI de 13mm (8-25). El PET/TC detectó el 77,9% de las adenopatías comprometidas histológicamente, versus 26,9% de las encontradas en imagen morfológica. En nuestra muestra quirúrgica de pacientes sometidos a etapificación, la mayoría tuvo histología negativa para compromiso secundario, donde el PET/TC no presentó ningún caso de falso negativo.

Es bien conocido el concepto de estaciones ganglionares, lo cual también es importante en el carcinoma prostático. En una revisión extensa realizada por G. Gakis et al (47), sobre el reporte de los régimen de tratamiento y sobrevida de pacientes con cáncer de próstata con compromiso linfonodal, se encontró y demostró que la diseminación linfática toman una vía ascendente desde pelvis hacia el retroperitoneo, donde especialmente la cadena iliaca interna e iliaca común juegan un rol importante en la distribución metastásica. Dentro de los predictores que disminuyen la sobrevida se encuentra la edad (70 años), número de linfonodos comprometidos (2 o más) y Score de Gleason alto (8 a 10).

Aproximadamente el 25% de los pacientes con metástasis óseas evidenciadas en el examen de etapificación tuvieron compromiso en PET/TC PSMA en una sola lesión esquelética, con respecto a esto, se encontró descrito en una revisión realizada por A. Brenner, et al (15); que aproximadamente el 8-15% de los pacientes en cintigrafía ósea tenían lesión única metastásica. Lamentablemente, en nuestra serie de etapificación, sólo en 17/109 casos estuvo disponible la cintigrafía ósea complementaria, por lo que no se pudo valorar el rendimiento comparativo de estas técnicas, por el escaso número de pacientes con los 2 exámenes.

En cambio, en los estudios de reestadiaje, se dispuso de ambos exámenes en 19 pacientes, de los cuales en 13 el cintigrama óseo fue negativo pero en 2 de ellos el PET/TC (11 verdaderos negativos, 2 falsos negativos) identificó lesiones óseas sospechosas de metástasis esqueléticas (sin confirmación histológica). Hubo 1 examen que fue interpretado como indeterminado a correlacionar en la

gammagrafía, que fue negativo en el PSMA (1 falso positivo). Finalmente, existieron 5 exámenes positivos en cintigrama óseo concordantes positivos en PET/TC PSMA (5 verdaderos positivos).

Tal como se comentó previamente, muchas guías recomienda el estudio de reestadificación frente a recidiva bioquímica con PSA > 10ng/mL con estudios convencionales como TC + Cintigrafía ósea (28); las cuales incluso en imágenes con PSA más precoz tienen problemas en la eficacia diagnóstica. En nuestra serie de pacientes estudiados para reestadificación, encontramos un porcentaje global de positividad para valoración de recurrencia en aproximadamente el 48,7% de los pacientes con PSA < 10ng/mL; los cuales frente al hallazgo imagenológico, presentan un reto al tratante para la decisión de la mejor conducta terapéutica.

En una serie de pacientes descrita por el F. Ceci et al (48), se valoró a 70 pacientes con cáncer prostático recurrente con recaída bioquímica posterior a terapia radical (prostatectomía o radioterapia primaria con intención curativa), en esta serie de pacientes, se describió una positividad del PET/TC PSMA de 74,2%; con 42,8% de lesiones limitadas a la pelvis y 11,4% de lesiones a distancia. En esta serie, el nivel de PSA ($p = 0,017$) y el tiempo de doblaje del PSA, tuvieron diferencias estadísticamente significativas para positividad, con un valor óptimo de PSA 0,83ng/mL detectado en curva ROC.

Los valores globales de positividad encontrado en nuestra serie fueron menores a los descritos por F. Ceci et al, 58,5% versus 74,2%, aunque con un número de pacientes levemente mayor 94 versus 70. El porcentaje de lesiones a distancia fue mayor en nuestra serie de pacientes (25,5 % vs 11,2%), explicable por las diferencias fenóticas y cuantitativas (PSA) de las muestras comparadas.

Otra serie publicada por la Dra I. Rauscher et al (49), con pacientes evaluados para recidiva bioquímica post-prostatectomía radical, encontró que las variables determinantes más importantes en un análisis multivariado son el valor del PSA, el uso de hormonoterapia concomitante al tiempo del examen y “grade group”. Además, en el 55% de los pacientes examinados con PSA 0,2 a 0,5 y en el 74% de los pacientes con 0,5 a 1,0 ng/mL de PSA se encontró positividad al PET/TC.

Estos valores, se encuentran por sobre lo encontrado en nuestra muestra, donde sólo se evidenció una positividad del 20% en los estudios con PSA < 2.0 ng/mL. Estas diferencias pueden ser explicadas por la heterogeneidad de nuestro grupo y la falta de criterios de indicación apropiada y estandarización del uso de este examen en la práctica clínica diaria, sometiéndose al examen híbrido a un número importante de pacientes de bajo riesgo o con baja sospecha de recidiva.

Por otra parte, no se debe ignorar, el 80% de negatividad del PET/TC en este subgrupo de pacientes de nuestra muestra, lo que permite descartar las lesiones a distancias nodales o metastásicas, para que el tratante decida de mejor forma la terapia óptima para la sospecha de recidiva bioquímica, recordando que el PET/TC no es excluyente de radioterapia de salvataje.

En este punto, un estudio de 270 pacientes por el Dr J Calais et al (41), evidenció una positividad del PET/TC de 49% en este rango de PSA < 1ng/mL. Beneficio extra ha sido confirmado para pacientes con PET/TC negativo previo a terapia de salvataje, con mejor pronóstico futuro (ya que el resultado del examen y esta terapia no son excluyentes).

Otro punto importante de este trabajo, fue el análisis de pacientes con ascenso del PSA posterior a radioterapia con intención curativa como primera terapia. Una serie publicada por I. Einspieler et al el 2017 (42), detectó hallazgos patológicos en 90,7% de los pacientes examinados, con valor de recurrencia local en 63,5% y lesiones a distancia en 59,8%. Nuestra muestra de 13 pacientes, mostró resultados de positividad global similares (92,3%), con compromiso local en 61,5%, adenopático en 53,8% y metastásico óseo en 23%.

CONCLUSIÓN

1. Los datos analizados y reportados en nuestra revisión, muestran un importante valor diagnóstico del PET/TC con Galio68-PSMA en el estudio de los pacientes con neoplasia prostática, ya sea de forma prequirúrgica, como también en casos de ascenso del PSA después de terapia.
2. El principal mensaje que queremos extrapolar con esta tesis, es el importante uso que tiene esta técnica híbrida en definir y cambiar conducta, mediante la pesquisa de lesiones adenopáticas o metastásicas con especificidad y sensibilidad demostrada en la literatura y en nuestros datos institucionales.
3. En aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados, la tomografía por emisión de positrones pudo detectar compromiso sugerente de diseminación local o a distancia.
4. Los porcentajes de positividad aumentan al seleccionar mejor la muestra, siendo las variables más influyentes el valor del PSA previo al estudio y el Grade Group del Score de Gleason; sin influencia significativa de la edad.
5. Nuestro trabajo muestra una realidad asistencial del día a día, con las diversas indicaciones que posee este examen en la práctica clínica habitual, en virtud de lograr responder no sólo la inquietud del médico tratante, sino también la del paciente oncológico sometido a una prueba para definir su pronóstico y terapia.
6. Dentro de las indicaciones a recalcar son la utilidad del PET/TC Ga68-PSMA para valoración prequirúrgica de diseminación patológica, búsqueda de hallazgos que expliquen el aumento del PSA posterior a terapia quirúrgica o radioterapéutica primaria, reestadificación posterior a falta seguimiento clínico, entre otras.
7. Finalmente, queda marcado como concepto clave el rendimiento robusto que tiene esta técnica híbrida en Cáncer de Próstata y como los campos de utilización son cada vez más amplios con el fin de obtener información precoz para poder ayudar al médico tratante en dirigir la mejor terapia para esta frecuente enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Han sido tres años de un largo caminar, luego de lo cual debo agradecer en primer lugar a mi tutor de tesis, Dr. Patricio González por su incansable esfuerzo de expandir, mantener y enseñar la medicina nuclear en la práctica clínica; así mismo, a la Dra. Teresa Massardo, por las múltiples enseñanzas, visión crítica y complementaria del campo de la medicina.

Agradecer a las instituciones partícipes en mi etapa formativa, como el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Clínica Santa María, Hospital San Juan de Dios y Hospital Sant Pau de Barcelona, con sus variados integrantes, que contribuyeron grano a grano a la comprensión y práctica de la Medicina Nuclear.

Agradecer también, a los tecnólogos médicos, tens y secretarias, que día a día participan en el funcionamiento de las diferentes etapas de los servicios de medicina nuclear por los que he rotado y que ayudan a consolidar el aprendizaje logrado con el reto en vivo de paciente a paciente en la jornada diaria de trabajo.

Finalmente, a las personas de apoyo incondicional que me dio la vida, como lo son mi familia y amigos, especialmente, mi padre Enrique, mi madre Milena y mi hermana Ayleen; que hicieron que los momentos alegres y tristes, relajados y cansados, pacíficos y estresantes, fueran parte del aprendizaje formativo diario humano en los pilares de la vida mediante un apoyo y amor a toda prueba.

Mis sinceros agradecimientos a cada persona silenciosa que fuese participe de alguna u otra forma, en esta etapa formativa, por su apoyo, gracias.

Dr. Enrique Hiplan A.
Médico Cirujano
Residente de Medicina Nuclear

Addendum

Finalmente, cabe destacar una frase del tutor de tesis, Dr González, la cual ha marcado positivamente el desarrollo personal en esta especialidad: *“la vida en colores”*. Esto aplica y se entiende como una fortaleza del estudio, frente a lo que quiero destacar que esta es una muestra de la práctica clínica diaria, del paciente que demanda un estudio o una respuesta frente a la enfermedad, es un análisis de la realidad con las diferentes variables que tiene un examen, por lo que no es una investigación de laboratorio con criterios de exclusión e inclusión severos para selección de una muestra pura y poco representativa de la realidad; en este punto existe una gran fortaleza del estudio de 203 personas *“de la vida a colores”*.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Guía Clínica AUGÉ: Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud (MINSAL), Noviembre 2015. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores.
- (2) C. Novoa, A. Aliaga, S. Badilla, D. Reyes. Realidad actual del screening para cáncer de próstata. ¿Se llevan a cabo las recomendaciones?. *Rev Chil Uro*, 2013; 78 (4): 27-31.
- (3) C. Trucco, G. Valdivia, L. Cammus. Tamizaje en Cáncer de Próstata en 2400 Chilenos: evaluación de 2 modalidades. *Rev Chil Uro* 1999; 64: 234-7.
- (4) O. Brawley. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*. 2012 Apr; 30 (2): 195-200.
- (5) M. Arnold, H. Karin-Kos, J.W. Coebergh, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*, 2015 Jun; 51 (9): 1164-87.
- (6) FH Schröder, J. Hugosson, MJ Roobol et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012 Mar 15; 366 (11): 981-90.
- (7) J. Hayes, M. Barry. Screening for Prostate Cancer with the Prostate Specific Antigen Test. A Review of current evidence. *JAMA*, 2014 Mar; 311 (11): 1143-49.
- (8) CB. Bozeman, BS Carver, G Caldito, et al. Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate specific antigen less than 4.0 ng/mL. *Urology*, 2005 Oct; 66 (4): 803-7.
- (9) IM Thompson, DK Pauler, PJ Goodman, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350(22):2239-2246.
- (10) NA Shakir, AK George, MM Siddigui, et al. Identification of threshold prostate specific antigen levels to optimize the detection of clinically significant prostate cancer by magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy. *J Urol*. 2014 Dec; 192(6):1642-8
- (11) B. Lojanapiwat, W. Anutrakulchai, W. Chongruksut, C. Udomphot. Correlation and diagnostic performance of the prostate specific antigen level with de diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate Int*. 2014 Sep; 2(3): 133-9.
- (12) N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intention. *European Urology* 2017; 71: 618– 29.
- (13) American Cancer Society y American Joint Committee on Cancer (AJCC), Prostate Cancer Staging, 7° edición (2009).

- (14) M. Buyyounouski, P. Choyke, J. McKenney,, O. Sartor, et al. Prostate cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:245–253
- (15) A Brenner, J. Koshy, J. Morey, C. Lin, J. DiPoce. The Bone Scan. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 11-26
- (16) G. O’Sullivan, F. Carty, C. Cronin. Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol* 2015 Aug; 7 (8): 202-11.
- (17) JN Talbot, F Paycha, S Balogova. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55: 374-410
- (18) M. Beheshti, W. Langsteger, I. Fogelman. Prostate Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med* 2009; 39: 396-407.
- (19) S. Merdan, P. Womble, D. Miller, C. Barnett, et al. Toward better use of bone scans among men with early-stage prostate cancer. *Urology* 2014 October; 84 (4): 793-98.
- (20) T. Pyka, S. Okamoto, M. Dahlbender, et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 2114-2121.
- (21) E.M. Rohren, T. Turkington, R.E. Coleman. Clinical Applications of PET in Oncology. *Radiology* 2004 May; 231: 305-32.
- (22) HO Anger, A Gottschalk. Localization of Brain Tumors with the Positron Scintillation Camera. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1963; 4:326–30.
- (23) S.R. Banerjee, M.G. Pomper. Clinical Applications of Gallium-68. *Appl Radiat Isot* 2013 Jun; 0: 2-13.
- (24) M. Conti, L. Eriksson. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. *EJNMMI Phys*, 2016 Dec; 3: 8.
- (25) L. Martiniova, L. De Palatis, E. Etchebehere, G. Ravizzini. Gallium-68 in Medical Imaging. *Current Radiopharmaceuticals*, 2016; 9: 187-207.
- (26) V. Prasad, I. Steffen, G. Diederichs, et al. Biodistribution of (GA68) PSMA-HBED-CC in patients with prostate cancer: Characterization of uptake in normal organs and tumour lesions. *Mol Imaging Biol* 2016; 18: 428-36
- (27) RC Mease, CA Foss, MG Pomper. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013;13(8):951–62.
- (28) T. Maurer, M. Eiber, M. Schwaiger, J. Gschwend. Current use of PSMA – PET in prostate cancer management. *Nature Reviews (Urology)* 2016 April; 13 : 226-35
- (29) M,Eder, M Eisenhut, J Babich, U Haberkorn. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013, 40:819–823

- (30) Z. Zha, Z. Wu, S. Choi, K. Ploessl, L. Zhu and H. Kung. New ⁶⁸Ga Glu-Urea-Lys (Ahx)-HBED-CC Derivatives as Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Imaging Agents. *J Nucl Med* 2016; 57: 1395.
- (31) A Afshar-Oromieh, A. Malcher, M. Eder, et al. PET imaging with a (⁶⁸Ga) gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013, 40: 486-95.
- (32) RL Sokoloff, KC Norton, CL Gasior, et al. A dual monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine. *Prostate* 2000; 43(2):150–7.
- (33) W. Fendler, M. Eiber, M. Beheshti, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017 March.
- (34) S. Gillessen, G. Attard, T. Beer, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *European Urology* 73 (2018) 178-211.
- (35) WP Fendler, DF Schmidt, V Wenter, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Detects the location and extent of primary prostate cancer. *J Nucl Med* 2016 Nov; 57 (11): 1720-25.
- (36) M Perera, N Papa, D Christidis, D Wetherell, M Hofman, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ⁶⁸Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2016 Dec; 70 (6): 926-37.
- (37) T. Maurer, JE. Gschwend, I. Ruscher, et al. Diagnostic Efficacy of (⁶⁸Ga)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2016 May;195(5):1436-43
- (38) S. Dewes, K. Schiller, K. Sauter, et al. Integration of ⁶⁸Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2016 May 26; 11: 73.
- (39) Afshar-Oromieh, A. et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 197–209 (2015).
- (40) Eiber, M. et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 56, 668–674 (2015).
- (41) J. Calais, J. Czemin, M. Cao et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence following radical prostatectomy in 270 patients with PSA < 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med.* Published online: November 9, 2017.

- (42) I Einspieler, I Rauscher, C Düwel, et al. Detection efficacy of Hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in Prostate cancer patients with biochemical recurrence after primary radiation therapy defined by Phoenix Criteria. *J Nucl Med* 2017 Jul; 58 (7): 1081-87.
- (43) S. Lutje, S. Heskamp, A. Cornelissen et al. PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: Clinical Status. *Theranostics* 2015; 5 (12): 1388-1401.
- (44) Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S. et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA targeted theranostic concept and first proof of concept human studies. *J Nucl Med*. 2015; 56:1169–76.
- (45) L. Budäus, S. Leyh-Bannurah, G. Salomon, et al. Initial experience of 68Ga-PSMA PET/TC imaging in High-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *European Urology* 69 (2016): 393-396.
- (46) I Rauscher, T. Maurer, A. Beer, et al. Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy. *J Nucl Med* 2016; 57:1713–1719.
- (47) G. Gakis, S. Boorjian, A. Briganti, et al. The Role of Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection in Lymph Node–Positive Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European Urology* 66 (2014) 191 – 199.
- (48) F. Ceci, C. Uprimny, B. Nilica, et al. 68Ga-PSMA for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/TC detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015) 42: 1284-1294.
- (49) I Rauscher, C. Düwel, B. Haller, et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen–ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *European Urology* 2018.
- (50) M. Osman, A. Irvini, M. Hofman, R. Hicks. Role of 68 Ga-PSMA PET/CT as a confirmatory test in asymptomatic men with abnormal circulating tumor cells expression androgen receptor and prostate specific antigen; preliminary data. *J Nucl Med* 2017, 58: 1084.
- (51) DF Gleason. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966; 50(3): 125 – 8.

ANEXO: TABLA RESUMIDA ETAPIFICACIÓN

N	EDAD	DO SIS	PSA	GS	SUV PROS	SUV Higadd	DG	PET LOCAL	PET ADENO	PET MITT	CONDUCTA	T	N	M	EST	LOCAL CX	GANGLIOS	CO
1	68	3,2	9,13	8	14,8	9,3	1	0	2	1	CX RADICAL	T3b	N0	M1a	IV	SEMINALES	NEG 15	
2	62	3	2,65	7	5	8,7	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	N0	M0	III	NO	NEG 9	
3	77	2,7	15	7	43,8	9,6	1	1	2	2	SIN RCE							
4	49	3	3,74	7	10	9,2	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	N0	M0	IIb	NO	NEG 12	
5	77	2,58	10,61	6	11,5	9,5	0	0	0	0	SIN RCE							
6	67	3,5	14,5	7	7,9	8,5	0	0	0	0	HT + RT							0
7	49	3,5	12,39	7	7,1	11,4	0	0	0	0	SIN RCE							
8	66	4,6	3,01	8	5,9	10,2	1	0	0	2	SIN RCE							
9	65	3,5	74,4	ND	50,1	9,8	0	0	0	0	SIN RCE							0
10	58	3,2	3,96	7	7,2	12	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	N0	M0	IIb	NO	NEG 11	0
11	74	4,6	4,11	7	27,7	8	1	0	0	3	HT							
12	66	3	4,55	7	7	15,7	0	0	0	0	SIN RCE							1
13	72	4,4	12	7	37,7	11,3	1	0	2	2	HT							
14	74	3	13,9	9	51,5	12	1	2	2	1	CX RADICAL	T4	N1	M1a	IV	VEJIGA, Bandedeta y SEMINALES	2940 pos	0
15	75	3,8	9,68	8	17	12,6	1	0	1	0	SIN RCE							
16	66	4,3	160	8	73,6	9	1	2	2	2	SIN RCE							0
17	69	3,1	50	8	25,5	13	1	0	3	2	QT + HT							1
18	89	3,8	34,77	ND	7,4	9	0	0	0	0	SIN RCE							
19	60	3	6,2	7	7,6	16	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	N0	M0	IIb	NO	NEG 13	0
20	52	2,5	7	7	17,4	13,2	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	N0	M0	III	Dennovillers	NEG 8	0
21	61	3,1	6,64	7	26,3	14	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	N0	M0	III	Bandedeta izquierda	NEG 8	
22	73	3,2	12	7	ND	6,6	0	0	0	0	CX RADICAL	T3b	N0	M0	III	SEMINAL DERECHA	NEG 4	
23	72	4,35	27,3	7	13	8,1	1	1	1	0	SIN RCE							
24	65	2,5	2143	7	8,5	10,3	0	0	0	0	SIN RCE							
25	70	5,7	4,49	6	4,5	8,1	0	0	0	0	¿Focal?							
26	69	4,2	30	8	25,7	7,5	0	0	0	0	SIN RCE							
27	86	4,5	12	ND	35,9	11,5	0	0	0	0	SIN RCE							
28	61	3,47	45,69	7	6,8	8,1	1	0	2	2	QT + HT							
29	76	4,8	9,12	8	28,2	7,3	0	0	0	0	CX RADICAL	T3b	N0	M0	III	SEMINAL IZQUIERDA BASAL	NEG 7	
30	69	3,4	10,85	7	12,3	9,2	0	1	0	0	CX RADICAL	T2a	N0	M0	IIA	NO	NEG 5	
31	91	3,7	379	ND	11,5	7,9	1	2	2	2	HT							
32	72	3,9	4,54	9	23,5	9,4	0	0	0	0	CX RADICAL	T3b	N0	M0	III	VESICULAS SEMINALES	NEG 9	
33	68	3,3	11,4	8	12	6,1	0	0	0	0	SIN RCE							
34	78	3,7	6,7	8	52,9	9,8	0	0	0	0	HT + RT							
35	67	3,6	6,9	7	12,7	6,9	0	0	0	0	SIN RCE							
36	70	2,8	11,04	8	12	14,4	0	0	0	0	SIN RCE							
37	73	4,4	6,75	9	25,7	9,9	1	0	1	0	CX RADICAL	T3b	N0	M0	III	1 SEMINAL	NEG 12	
38	72	3,7	3,54	7	6,9	5,1	0	0	0	0	SIN RCE							
39	68	3,4	5,94	6	16,3	9,6	0	0	0	0	CX RADICAL	T2a	N0	M0	IIA	NO	NEG 8	0
40	76	4,16	24	7	13	7,6	0	0	0	0	CX RADICAL	T2a	N0	M0	IIA	NO	NEG 6	
41	71	3,9	8,6	7	12,8	14,7	0	0	0	0	FOCAL ONE	T2c	N0	M0	IIb	NO	NEG 10	
42	72	3,9	5,42	7	5,2	7,1	0	0	0	0	RT							2
43	71	3,96	4,2	10	28,7	5,8	0	0	0	0	CX RADICAL	T3b	N0	M0	III	SEMINALES BILATERAL	NEG 8	
44	54	3,8	3,7	6	6,9	5,7	0	0	0	0	CX RADICAL	T2a	N0	M0	IIA	NO	NEG 8	

N	EDAD	DOSIS	PSA	GS	SUV PROS	SUV Higad	DG	PET LOCAL	PET ADENO	PET MITT	CONDUCTA	T	N	M	EST	LOCAL CX	GANGLIOS	CO
45	65	3,15	8,5	7	5,3	8,8	0	0	0	0	FOCAL ONE							
46	90	3	15,27	ND	69,6	14,4	1	0	0	3	SINRCE							
47	42	3,9	55,47	8	8,6	6,3	1	0	2	1	SINRCE							
48	64	3,66	25,74	9	28,3	10,5	1	0	2	0	SINRCE							
49	61	3,3	24,6	8	12,5	4,8	1	0	2	1	SINRCE							
50	76	3,95	2,2	8	4,4	4	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	NO	MO	III	NO	NEG 10	
51	60	3,8	668	7	8,3	5,5	1	1	3	2	QT + HT							
52	68	3,8	6,75	7	6,8	6,6	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	NO	MO	III	NO	NEG 8	
53	66	4,1	13,78	6	18,6	8,5	0	0	0	0	SINRCE							
54	76	4,19	6,11	8	23,9	9,8	0	0	0	0	CX RADICAL	T3b	NO	MO	III	SEMINAL DERECHA	NEG 11	
55	79	4,8	13,3	9	24,5	6,4	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	NO	MO	IIb	NO	NEG 3	
56	62	2,85	11,39	6	27,1	4,7	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	NO	MO	IIb	NO	NEG 8	
57	55	3	4,8	6	5,3	9,9	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	NO	MO	IIb	NO	NEG 10	
58	53	4,1	20,5	8	14,2	9,4	0	0	0	0	CX RADICAL	T3b	NO	MO	III	SEMINAL IZQUIERDA	NEG 8	
59	75	5,5	4,44	7	5,8	9	0	2	0	0	CX RADICAL	T3a	NO	MO	III	NO	NEG 9	
60	65	4,6	12,1	8	3,7	8,3	1	0	3	1	HT							0
61	68	4,1	87,38	10	11,4	6,4	1	0	3	2	HT							
62	46	5,6	8,25	9	52,9	7,7	1	0	2	0	CX RADICAL							0
63	69	4,3	1889	ND	27,7	5,4	1	2	2	3	SINRCE							
64	69	4	35,8	8	7,5	8,6	1	1	2	3	SINRCE							
65	63	3,3	11,4	7	7,3	8,2	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	NO	MO	IIb	NO	NEG 10	1
66	70	3,6	94,69	ND	12,6	7,7	1	1	3	2	SINRCE							
67	63	6,2	26,75	7	6,1	3,4	1	2	3	1	CX RADICAL + TIO TRIMODAL	T3b	N1	M1a	IV	SEMINALES	3/11 POS	0
68	59	3	12,41	6	9,1	11	0	0	0	0	FOCAL ONE							
69	67	4,2	33,5	8	30,6	7,7	1	0	1	2	HT							
70	69	5,6	71,3	8	8,6	6,8	1	1	3	1	DERIVADO ONCO							
71	54	3,6	6,9	7	5	5,1	0	0	0	0	CX RADICAL	T2a	NO	MO	IIA	NO	NEG 11	
72	62	3,6	8,1	ND	36,3	5,5	1	2	2	2	SINRCE							
73	98	3,15	74	ND	11,8	11,6	1	2	2	1	Derivado HSJ							
74	43	2,7	5,25	7	8,8	8,2	0	0	0	0	CX RADICAL	T2a	NO	MO	IIA	NO	NEG 12	
75	61	3	29,9	8	14,3	6,4	1	1	2	0	SINRCE							
76	57	4,3	13,64	8	9,1	5	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	NO	MO	III	NO	NEG 11	
77	71	4,4	13,68	9	35,5	5,1	1	0	1	0	CX RADICAL	T3b	NO	MO	III	SEMINAL Y BANDELETA IZQUIERDA	NEG 11	
78	71	4,4	1,28	7	9,7	6,7	0	0	0	0	CX RADICAL	T2a	NO	MO	IIA	NO	NEG 12	
79	70	4,1	9,8	ND	8,6	8,3	0	0	0	0	SINRCE							
80	69	2,7	37,3	8	49	6,4	0	0	0	0	SINRCE							
81	47	4,2	12,55	6	4	5,4	0	0	0	0	FOCAL ONE							
82	71	5,7	9,32	8	19,6	7,3	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	NO	MO	III	NO	NEG 8	
83	60	4,6	11,49	7	18,2	12	0	0	0	0	CX + RT							
84	82	3,8	10,99	8	7	6,5	0	0	0	0	HT							
85	63	4,3	12	8	17,8	8,9	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	NO	MO	IIb	NO	NEG 17	1

N	EDAD	DOSIS	PSA	GS	SUV PROST	SUV Hgado	DG	PET LOCAL	PET ADENO	PET MTT	CONDUCTA	T	N	M	EST	LOCAL CX	GANGLIOS	CO
86	57	4	23	7	9,9	7,5	0	0	0	0	CX RADICAL	T3b	N0	M0	III	SEMNALES	NEG 10	
87	66	2,79	7,38	7	ND	5,8	0	0	0	0	SIN RCE							
88	69	4	6,44	7	5	4,1	0	0	0	0	BRAQUITERAPIA							
89	58	3	7,1	8	ND	8,9	0	0	0	0	CX RADICAL	T3b	N0	M0	III	SEMNALES	NEG 11	
90	46	3,2	4,19	7	4,8	10,5	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	N0	M0	IIb	NO	NEG 16	
91	69	3,6	23,84	7	20	7,5	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	N0	M0	III	NO	NEG 6	
92	69	3,1	26,3	7	15,2	10,4	0	0	0	0	SIN RCE							
93	68	4,8	8,15	7	4,5	5,6	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	N0	M0	IIb	NO	NEG 9	
94	84	3,6	20	ND	3,3	5,1	0	0	0	0	SIN RCE							
95	67	3	60	7	19	6,5	1	0	1	0	CX RADICAL + HT + RT	T3b	N1	M0	IV	SEMNALES	4/13 positivos	
96	73	4,2	5,5	7	16	6,5	0	0	0	0	SIN RCE							
97	57	3,6	2,8	10	18,4	8	1	0	3	2	QT + HT							1
98	65	4,36	ND	7	42,8	17	1	1	1	0	CX RADICAL	T3a	N0	M0	III	NO	NEG 9	
99	72	7	ND	ND	10,8	9,7	1	0	1	0	SIN RCE							
100	51	3,1	ND	7	7,9	12	0	0	0	0	SIN RCE							
101	69	3,3	ND	7	28,7	6,3	0	0	0	0	SIN RCE							
102	65	3,3	ND	7	8	6,6	0	0	0	0	CX RADICAL	T3a	N0	M0	III	NO	NEG 11	
103	63	3,4	ND	ND	19,5	9,6	0	0	0	0	FOCAL ONE							
104	80	5,6	ND	ND	5	8,3	1	0	2	0	SIN RCE							
105	61	2,2	ND	7	21,1	12,5	0	0	0	0	SIN RCE							
106	50	4,6	ND	ND	7,1	7,2	1	0	0	2	SIN RCE							
107	69	2,7	6,84	8	10,5	7,2	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	N0	M0	IIb	NO	NEG 10	
108	67	2,8	40	7	24,4	4,4	0	0	0	0	CX RADICAL	T2c	N0	M0	IIb	NO	NEG 10	
109	76	4,7	4,4	9	7,9	7,5	0	0	0	0	SIN RCE							

N = 109 pacientes sometidos a etapificación.

Edad: Expresada en años

Dosis: Ga68-PSMA expresada en mCi.

PSA total al momento de la etapificación en ng/mL

Gleason Score (GS)

SUVmax prostático y SUVmax promedio hepático.

Diagnóstico (DG): 0: negativo // 1: positivo

PET Local: 0: negativo // 1 positivo seminales // 2 positivo extrasegmenal.

PET Adenopático: 0: negativo // 1 positivo único regional // 2: múltiple infradiaphragmático // 3: supra e infradiaphragmático.

PET MTT (metastasis): 0: negativo // 1: M1a adenopatía extrapelvis // 2: M1b óseo // 3: M1c (visceral).

CO: 0: negativo // 1: dudoso // 2: positivo

ANEXO: TABLA RESUMIDA REETAIFICACIÓN

N	EDAD	DOSIS	PSA	GS	SUV higado	DG	PET LOCAL	PET ADENOP	PET MTT	CONDUCTA
1	64	5,05	0,003	7	9,2	0	NO	NO	NO	HT
2	68	4,22	0,01	9	11,5	0	NO	NO	NO	HT + RT
3	73	3,2	0,018	7	14,8	0	NO	NO	NO	HT
4	57	3,5	0,05	7	9,7	0	NO	NO	NO	RT
5	72	3	0,07	NO	7,6	0	NO	NO	NO	SIN RCE
6	75	2,48	0,1	6	11	0	NO	NO	NO	SIN RCE
7	72	4,2	0,1	7	7,3	0	NO	NO	NO	CONTROL
8	66	6,5	0,11	7	9,3	1	LECHO QX	NO	NO	SIN RCE
9	70	2	0,134	8	10,2	0	NO	NO	NO	RT
10	61	5,3	0,15	7	5	0	NO	NO	NO	SIN RCE
11	81	3	0,166	NO	8,6	0	NO	NO	NO	HT
12	53	5,5	0,2	NO	7,5	0	NO	NO	NO	SIN RCE
13	68	4,2	0,211	7	8	0	NO	NO	NO	SIN RCE
14	64	3,2	0,216	7	6	0	NO	NO	NO	CONTROL PSA
15	71	4,2	0,232	9	6	0	NO	NO	NO	RT
16	69	3,7	0,32	7	12,7	0	NO	NO	NO	SIN RCE
17	70	2,26	0,383	8	4,6	0	NO	NO	NO	2 HT
18	67	4,1	0,42	7	8,9	0	NO	NO	NO	SIN RCE
19	66	4,3	0,46	7	8,4	1	NO	NO	OSEO	SIN RCE
20	67	3,8	0,47	NO	5,6	0	NO	NO	NO	SIN RCE
21	63	3,3	0,479	7	9,9	0	NO	NO	NO	SIN RCE
22	68	4,6	0,52	NO	8,9	0	NO	NO	NO	SIN RCE
23	70	4,8	0,531	7	8,5	0	NO	NO	NO	RT
24	71	7,2	0,544	7	9,6	0	NO	NO	NO	RT
25	76	5	0,61	NO	6	0	NO	NO	NO	SIN RCE

N	EDAD	DOSIS	PSA	GS	SUV hígado	DG	PET LOCAL	PET ADENOP	PET MTT	CONDUCTA
26	80	2,9	0,625	NO	9	1	NO	INFRADIAFRAG	OSEO	HT + RT ILIACO
27	70	3,9	0,63	7	10,2	0	NO	NO	NO	HT + CX VESICAL
28	74	3,4	0,65	7	12,8	0	NO	NO	NO	SIN RCE
29	70	2,7	0,8	7	5,7	0	NO	NO	NO	SIN RCE
30	77	5,3	1	7	8,6	0	NO	NO	NO	SIN RCE
31	58	2,9	1	NO	5,4	0	NO	NO	NO	CONTROL PSA
32	54	4,4	1,01	7	5,4	0	NO	NO	NO	HT + RT
33	69	3,22	1,02	7	9,1	1	NO	ILIACOS	NO	SIN RCE
34	59	3,26	1,08	NO	4,7	0	NO	NO	NO	CONTROL PSA
35	73	3,37	1,24	NO	5,8	0	NO	NO	NO	RT
36	56	4,6	1,28	7	5,8	0	NO	NO	NO	SIN RCE
37	72	3	1,35	NO	15,2	1	LECHO QX	NO	NO	HT
38	65	3,7	1,35	7	9,1	0	NO	NO	NO	SIN RCE
39	70	4,7	1,35	7	11,5	1	NO	NO	OSEO	HT + RT
40	72	3	1,4	NO	5,8	0	NO	NO	NO	CONTROL PSA
41	68	4,4	1,52	7	8,2	1	NO	OBTURATRIZ	NO	SIN RCE
42	67	4,1	1,57	7	9,5	0	NO	NO	NO	SIN RCE
43	70	3	1,61	7	8,5	0	NO	NO	NO	CONTROL
44	72	2,1	1,7	NO	11	1	NO	ILIACA EXT IZQ	NO	CIRUGIA
45	66	4,2	1,76	7	13,1	1	LECHO QX	NO	NO	2 HT + RT
46	71	3,9	2,08	8	5,5	0	NO	NO	NO	HT
47	68	4,4	2,08	NO	6,5	1	NO	INFRAG	NO	HT
48	71	3,7	2,22	8	11,2	1	NO	INFRAG	NO	SIN RCE

N	EDAD	DOSIS	PSA	GS	SUV higado	DG	PET LOCAL	PET ADENOP	PET MTT	CONDUCTA
49	79	2,3	2,45	NO	10	1	LECHO QX	ILIACO EXT	OSEO + PLEURAL	QT
50	57	5,2	2,69	7	7,2	1	NO	ILIACA INT DER	NO	CX GANGLIONAR
51	78	4,8	2,94	7	5,4	1	NO	INFRADIAFRAG	NO	CONTROL PSA
52	69	6	3,02	6	7,5	1	TUMOR PRIMARIO	NO	NO	FOCAL ONE
53	71	3,74	3,63	7	10,7	0	BT	NO	NO	CONTROL PSA
54	66	4	3,77	NO	8	1	LECHO QX	NO	NO	SIN RCE
55	66	5	3,94	7	7,2	1	BT + SEMINAL DER	NO	NO	CIRUGIA
56	72	3,23	4	8	8,5	1	TUMOR PRIMARIO	INFRADIAFRAG	NO	SIN RCE
57	70	5,8	4,28	NO	9,8	1	NO	ILIACAS	NO	2 HT
58	58	3,2	4,5	6	7,9	1	NO	NO	OSEO	CIRUGIA + HT
59	89	3	4,7	NO	8,2	0	NO	NO	NO	SIN RCE
60	57	4,6	5,36	NO	7,5	1	NO	ILIACOS	NO	2 HT
61	74	3,95	5,66	NO	14	1	BT+ SEMINAL IZQ	SUPRA E INFRA	NO	SIN RCE
62	62	3,2	6,37	NO	10,9	1	BT + SEMINAL DER	NO	NO	SIN RCE
63	75	5,1	6,82	NO	11,8	1	BT + SEMINAL IZQ	SUPRA E INFRA	OSEO	SIN RCE
64	73	3,4	7,12	NO	8,7	1	TUMOR PRIMARIO	NO	OSEO	QT
65	71	3,9	7,3	NO	9,2	1	NO	NO	OSEO	SIN RCE
66	78	2,8	7,47	NO	9,8	1	LECHO QX	PERIRRECTAL	NO	HT
67	44	4,86	7,53	9	7,2	1	LECHO QX	NO	NO	HT + QT
68	58	2,6	7,8	NO	10,2	1	LECHO QX	INFRAG	OSEO	HT + QT
69	67	1,9	8,12	NO	7,2	1	NO	NO	PULMON	HT + QT
70	86	2,6	8,49	7	18	1	TUMOR + SEMINAL DER	ILIACA	NO	2 HT
71	53	3,08	8,79	NO	9,4	1	NO	ILIACAS	NO	SIN RCE

N	EDAD	DOSIS	PSA	GS	SUV hígado	DG	PET LOCAL	PET ADENOP	PET MTT	CONDUCTA
72	66	5	9,27	NO	8,6	1	NO	INFRADIAFRAG	NO	SIN RCE
73	82	4,4	9,48	NO	9	1	LECHO QX	NO	NO	SIN RCE
74	65	3,7	9,53	7	5,2	1	SEMINALES	NO	PULMON + OSEO	CX + HT
75	83	3,9	9,61	NO	4,9	1	LECHO QX	ILIACO	OSEO	2 HT
76	59	3,88	9,7	9	8,7	1	NO	NO	OSEO	SIN RCE
77	67	3,76	10,5	8	7,4	1	BT + SEMINAL DER	INFRADIAFRAG	NO	CIRUGIA + HT
78	45	4,1	11	7	7,1	1	TUMOR PRIMARIO	NO	OSEO	SIN RCE
79	70	4,3	11,09	9	4,5	1	TUMOR PRIMARIO	NO	OSEO	NO
80	62	2,7	12,96	7	7,1	1	NO	INFRADIAFRAG	NO	HT
81	73	2,9	13	NO	9	1	BT POSITIVA	SUPRA E INFRA	NO	HT
82	86	3,3	13,79	NO	5,6	1	TUMOR PRIMARIO	SUPRA E INFRA	NO	SIN RCE
83	56	2,4	14	9	6,8	1	NO	SUPRA E INFRA	OSEO	SIN RCE
84	85	5,8	14	NO	7,4	1	PRIMARIO + SEMINALES	INFRADIAFRAG	OSEO	SIN RCE
85	69	3,5	14,06	5	7	1	PRIMARIO + BT	MESENERICOS	NO	SIN RCE
86	61	4,9	19,7	NO	7,7	1	RTU	INFRADIAFRAG	NO	SIN RCE
87	57	2,9	21	7	5,6	1	LECHO QX	INFRADIAFRAG	OSEO	QT
88	55	4	22,6	8	8,7	1	NO	SUPRA E INFRA	NO	SIN RCE
89	63	3,2	24,12	9	7,4	1	NO	SUPRA E INFRA	OSEO	HT + RT
90	59	3,04	34,79	8	5,4	1	NO	ILIACA DER	OSEO	2 HT
91	83	5,1	37,1	NO	7,4	1	TUMOR PRIMARIO	INFRAG	OSEO	SIN RCE
92	58	3,98	40,56	8	5,5	1	NO	ILIACO	OSEO	SIN RCE
93	62	3,6	44,99	NO	6,5	1	NO	SUPRA E INFRA	OSEO + PLEURAL	SIN RCE
94	76	3,83	168	6	10,1	1	LECHO QX	NO	OSEO	HT

N° 94 pacientes sometidos a reestadiaje.

Edad expresada en años, dosis en mCi de Ga68-PSMA.

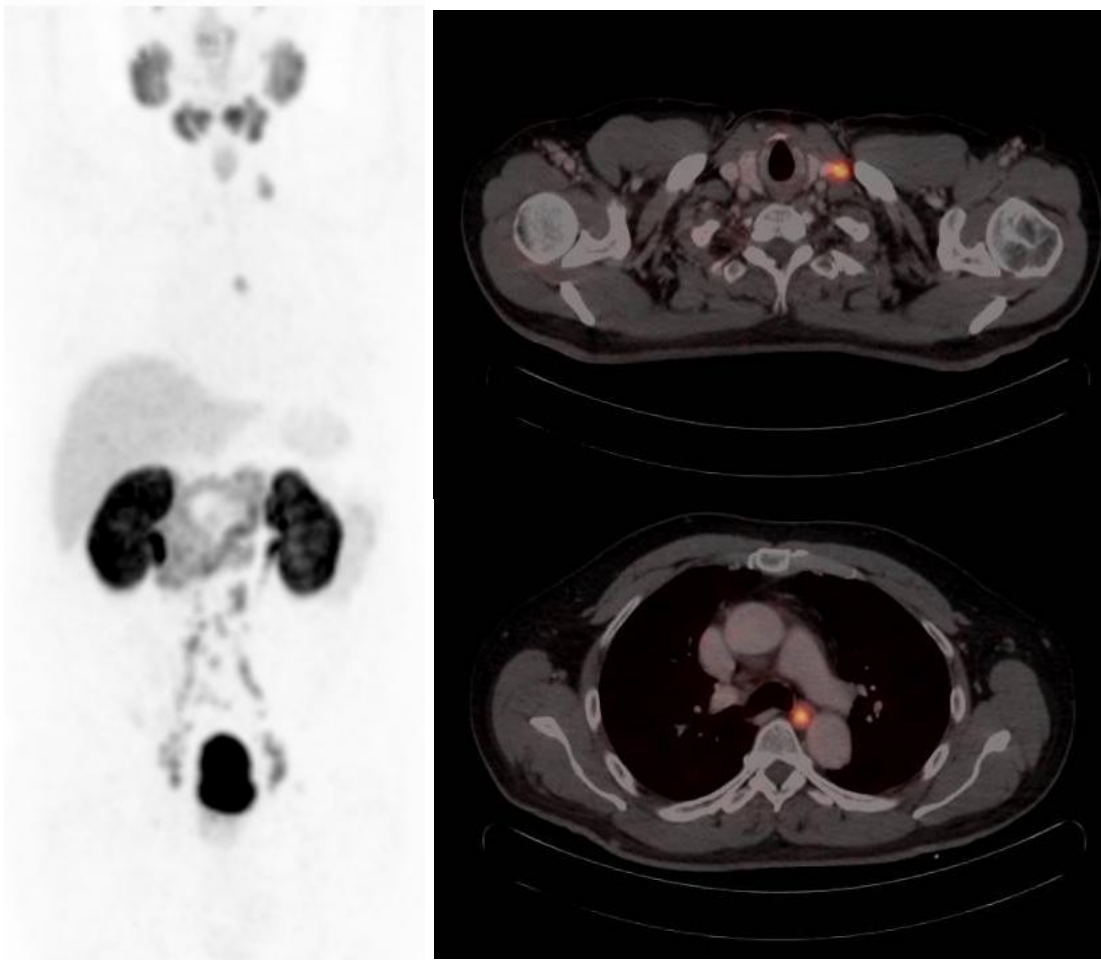
Antígeno prostático específico (PSA) en ng/mL, GS: Gleason Score.

SUVmax promedio hepático.

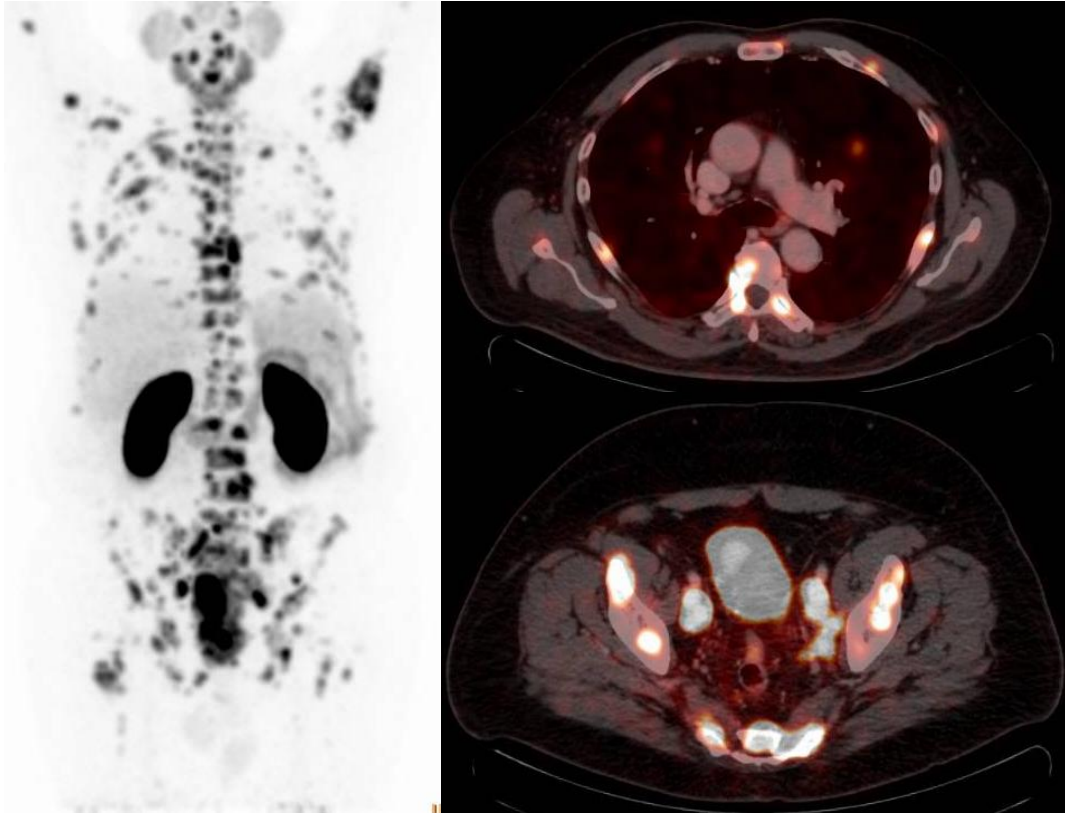
DG: Diagnóstico, donde 0: negativo y 1: positivo.

BT: Braquiterapia, HT: Hormonoterapia, RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia.

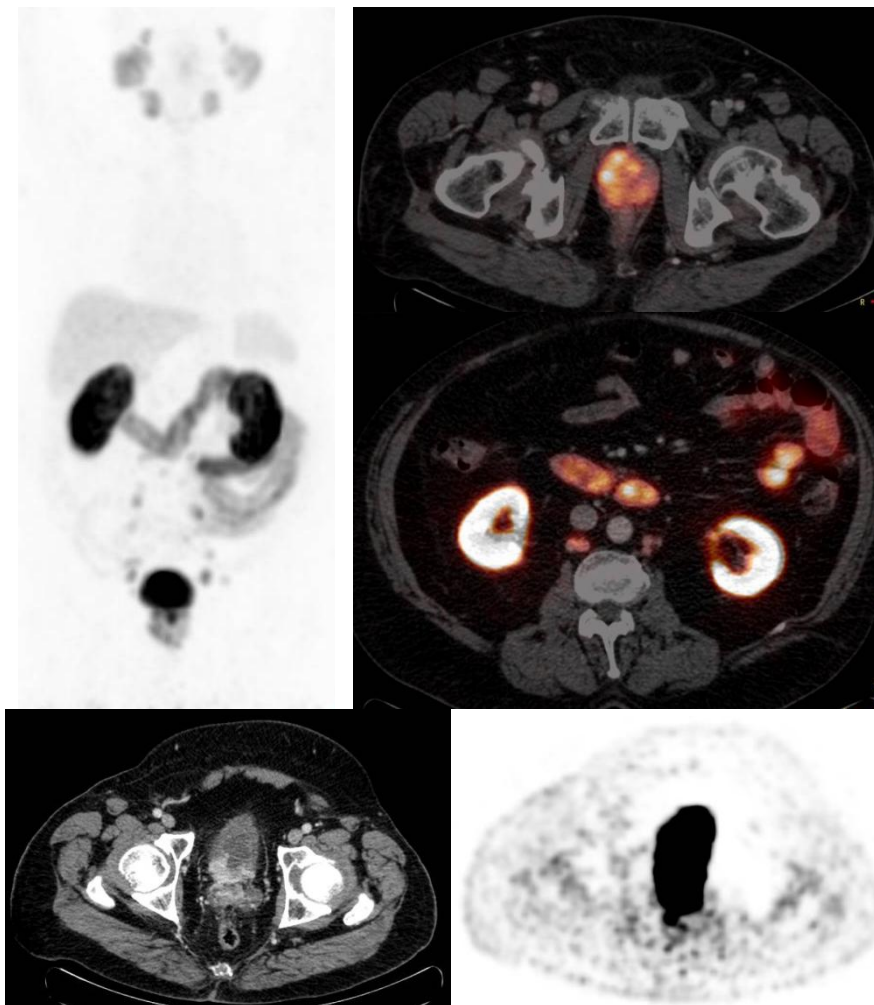
ANEXO: IMÁGENES REPRESENTATIVAS



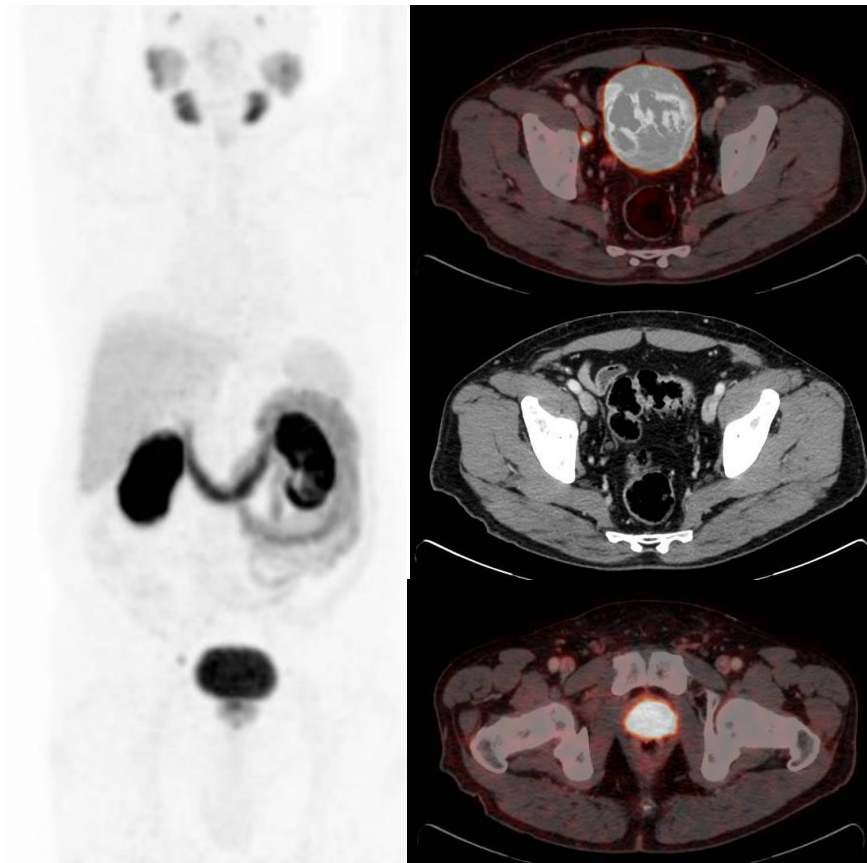
CASO N°1: Paciente de 63 años, PSA de etapificación de 26,75 ng/mL con Gleason Score de 7. Se observa en imagen MIP compromiso adenopático masivo infradiafragmático a nivel iliaco y retroperitoneal, además de dos adenopatías supradiafragmáticas en ubicación retroesofágica y cervical izquierda. El paciente fue sometido a cirugía radical más tratamiento trimodal posterior. Los hallazgos anatomopatológicos complementados con el PET/TC lo clasificaron como T3b N1 M1a.



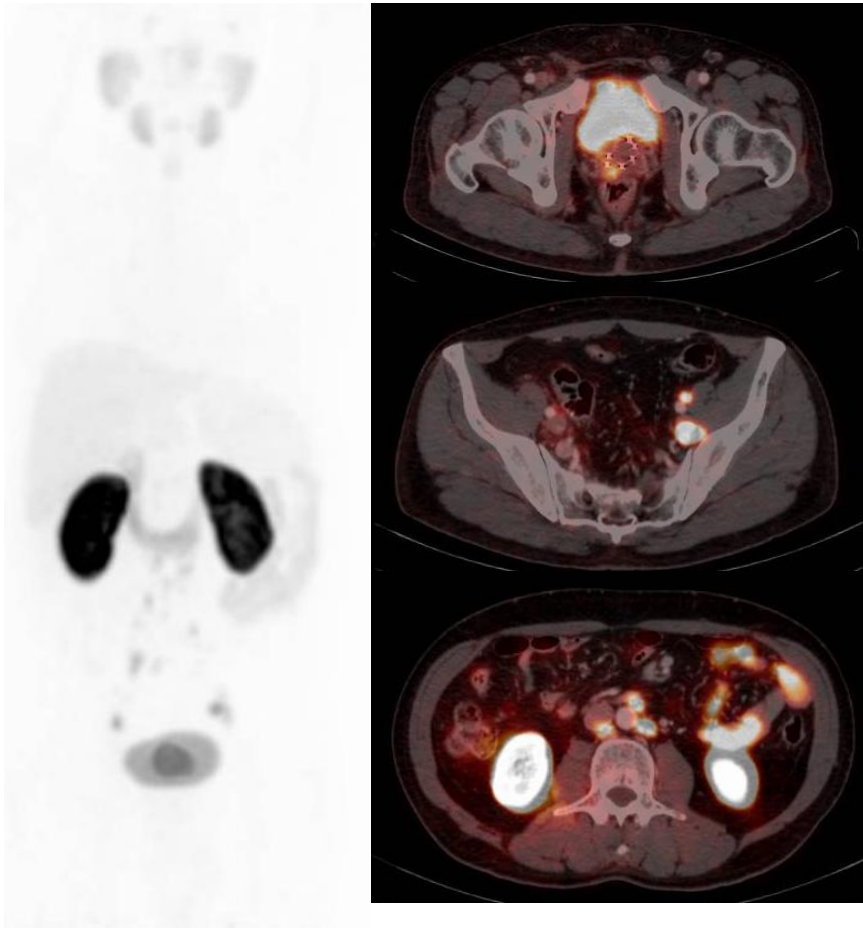
CASO N°2: Paciente de 69 años, PSA etapificación de 1889 ng/mL, no disponible Gleason Score porque con valor de PSA se derivó directamente a PET/TC. Se visualiza hipercaptación en próstata con SUVmax de 27,7 (SUVmax promedio hepático de 5,4), con compromiso infiltrativo hacia piso vesical y vesículas seminales. Múltiples aenopatías infradiafragmáticas y lesiones óseas hipercaptantes compatibles con localizaciones secundarias (como ejemplo, lesión sacra con SUVmax 28,4). Nódulo pulmonar izquierdo (SUVmax 3,9) con aumento de la fijación del ligando de PSMA también explicable por origen metastásico. No se dispuso de seguimiento en ficha clínica institucional.



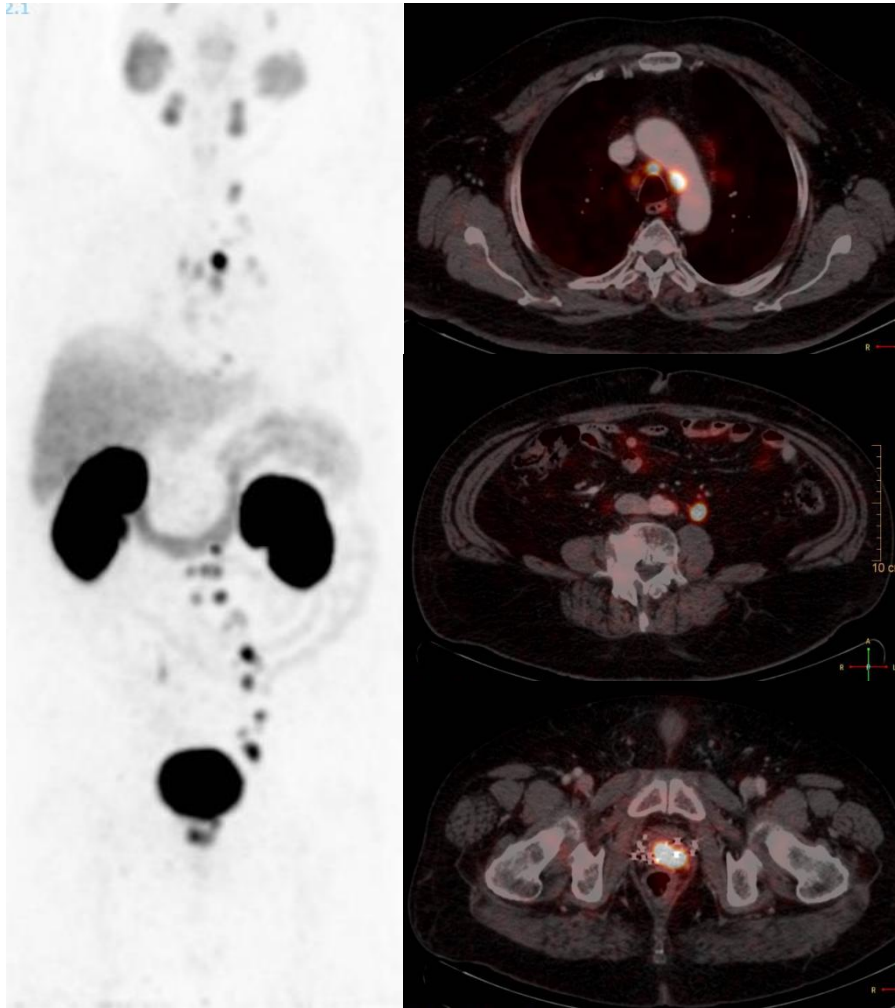
CASO N°3: Hombre de 74 años, con PSA de etapificación de 13,9 ng/mL; Gleason Score de 9. Cintigrama óseo de etapificación negativo para metástasis osteoblásticas. PET/TC: Se observa infiltración extensa prostática a piso vesical y vesículas seminales, son SUVmax de 51,5 (SUVmax promedio hepático de 12,0). Además existe compromiso adenopático múltiple infradiafragmático. No se observan lesiones metastásicas óseas ni viscerales. El paciente fue sometido a cirugía radical, donde se encontraron 29/40 ganglios pélvicos positivos, compromiso extenso de pared vesical y vesículas seminales. Se clasificó en conjunto con PET/TC como T4N1M1a, etapa IV.



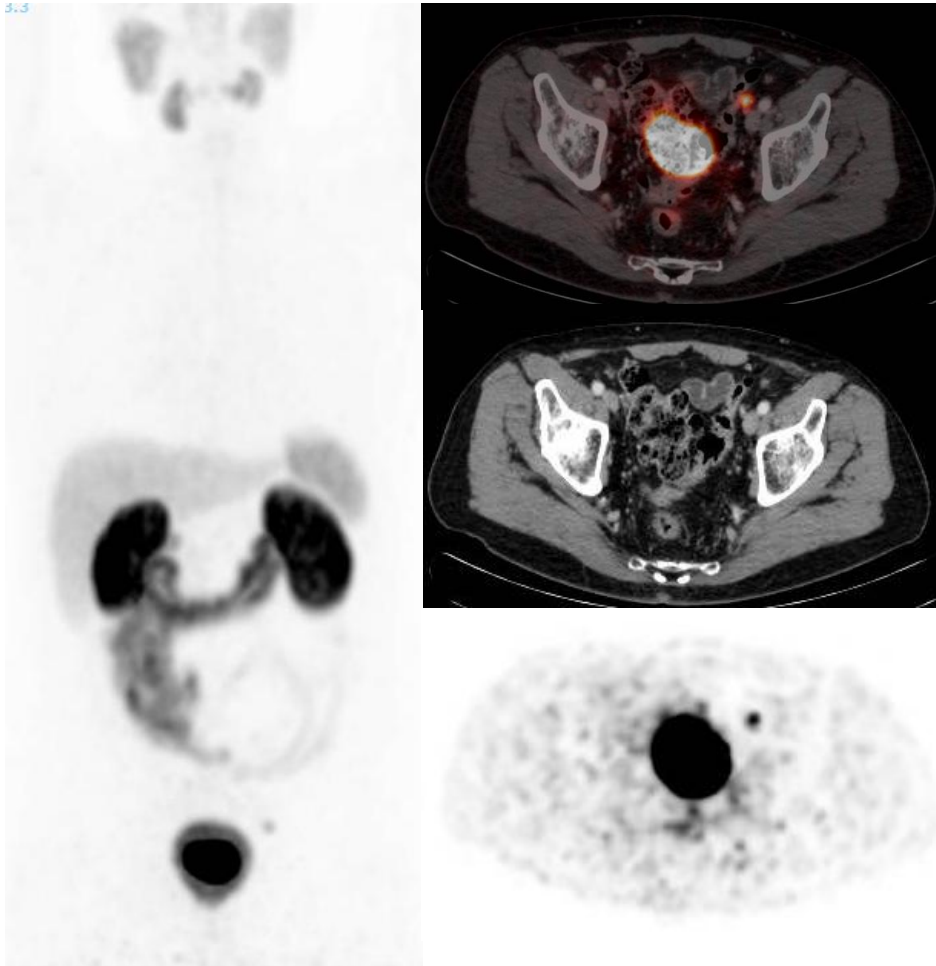
CASO N°4: Paciente de 67 años, PSA de etapificación de 60ng/mL, Gleason Score de 7. En PET/TC próstata aumentada de tamaño con captación globalmente mayor en forma difusa, con SUVmax de 19 (SUVmax hepático de 6,5). Se visualiza lesión adenopática única locorregional a nivel obturatriz derecho, de 10 mm en eje mayor, con SUVmax 8,3. Sin otros hallazgos que consignar. El paciente fue sometido a cirugía, la que mostró adenocarcinoma acinar prostático con invasión de vesícula seminal en forma bilateral y 4/13 ganglios positivos. Se clasificó como T3b N1 M0. Fue derivado para hormonoterapia y radioterapia del lecho quirúrgico.



CASO N°5: Paciente de 67 años, con PSA de reestadiaje en 10,5ng/mL con Gleason Score de 8, sometido a braquiterapia como primer tratamiento (2 años antes). Se identificó en PET/TC un foco en relación a la base prostática derecha dentro de las semillas de braquiterapia, con extensión hacia vesícula seminal ipsilateral, con SUVmax 7,6. Múltiples adenopatías infradiafragmáticas iliacas y retroperitoneales compatibles con compromiso secundario. No se visualizan lesiones metastásicas óseas ni viscerales. El paciente fue derivado a cirugía radical + hormonoterapia.



CASO N°6: Hombre de 75 años, PSA de reestadiaje de 6,82 ng/mL, no se dispuso de Gleason Score al momento del examen. Braquiterapia (12 años) + Hormonoterapia. Aumento de captación en próstata con SUVmax 30 y foco hipercaptante en vesícula seminal izquierda con SUVmax 32,7. Compromiso adenopático supra e infradiafragmático (ej mediastinica paratraqueal izquierda con SUVmax 42, 15mm; paraaórtica izquierda con SUVmax 21,6, 10mm). Sin seguimiento institucional.



CASO N°7: Paciente de 72 años, PSA reestadaje de 1,7 ng/mL, sin GS. Operado de próstata hace 10 años + RT lecho quirúrgico. En PET/TC, se visualiza lesión adenopática única iliaca externa izquierda, con SUVmax de 11,9; no patológica morfológicamente (subcentimétrica), sin otras alteraciones. SUVmax promedio hepático de 11,0. Paciente es derivado a cirugía, se realizó linfadenectomía robótica, con 2/28 ganglios positivos para diseminación.



CASO N°8: Paciente de 43 años, PSA etapificación de 5,25 ng/dL, con Gleason Score en PAAF de 7. Se solicita etapificación de cáncer de próstata, con PET/TC PSMA negativo para diseminación ganglionar y metastásica. Sólo se aprecia aumento de captación en glándula prostática, mayor a derecha con SUVmax 8,8. El médico tratante decide realizar cirugía radical, cuya biopsia informa Adenocarcinoma de tipo acinar, Gleason 7 (3+4), que compromete predominantemente el lado derecho, con dimensiones de 2,1 x 1,5 x 1,4 cm y volumen tumoral de 4,7 cc (18% volumen prostático total). Vesículas seminales sin compromiso, se resecaron 12 ganglios pélvicos también negativos para diseminación. PSA control post-quirúrgico 0,01 ng/dL.

En imagen representada, se observa MIP del PET/TC PSMA, donde se visualiza claramente los sitios habituales de captación del radiotrazador como son las glándulas lagrimales, glándulas salivales mayores, hígado, bazo, riñones e intestino delgado. Además existe visualización del sistema excretor (uréteres y vejiga) por eliminación fisiológica del Ga68-PSMA.