



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA FÍSICA

**“CARACTERIZACIÓN DE LESIONES ONCOLÓGICAS
PROSTÁTICAS A TRAVÉS DE LA FARMACOCINÉTICA DE ^{18}F -
PSMA MEDIANTE CUANTIFICACIÓN CON MODELOS
COMPARTIMENTALES”.**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

FÍSICO

AUTOR: JUAN MIGUEL MUÑOZ ROMERO

DIRECTOR: Ing. CARLOS ALCIBAR MEDINA SERRANO, MSc.

Riobamba – Ecuador

2024

© 2024, **Juan Miguel Muñoz Romero**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Juan Miguel Muñoz Romero, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 08 de abril de 2024.

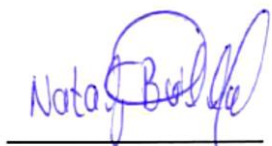


A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Juan Miguel Muñoz Romero', with a long horizontal flourish extending to the right.

Juan Miguel Muñoz Romero

C. I. 172533420-3

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA FÍSICA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular; Tipo: Proyecto de Investigación, “**CARACTERIZACIÓN DE LESIONES ONCOLÓGICAS PROSTÁTICAS A TRAVÉS DE LA FARMACOCINÉTICA DE ¹⁸F-PSMA MEDIANTE CUANTIFICACIÓN CON MODELOS COMPARTIMENTALES**”, realizado por el señor: **JUAN MIGUEL MUÑOZ ROMERO**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Biof. Azucena Nataly Bonilla García, MSc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2024-04-08
Ing. Carlos Alcibar Medina Serrano, MSc. DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2024-04-08
Dr. Celso Guillermo Recalde Moreno, MSc. ASESOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2024-04-08

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de integración curricular a Dios, quien ha sido misericordioso en cada paso de mi camino universitario. Ha sido por su voluntad que muchas personas me han apoyado y guiado en este viaje. También dedico este esfuerzo a toda mi familia, que me ha cuidado, guiado y apoyado hasta alcanzar esta meta.

"Pues si vosotros, siendo malos, sabéis dar buenas dádivas a vuestros hijos, ¿cuánto más vuestro Padre celestial dará el Espíritu Santo a los que se lo pidan?" - Lucas 11:13

Juan

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a mis padres, Silvia Romero y Luis Carvajal, por el cuidado y amor incondicional que siempre han tenido hacia mí. Mis hermanas, María y Ericka García, Alison y Mónica Carvajal, han sido mi apoyo constante, acompañándome en cada paso y cada lucha.

Mis tíos, Jhony y Bolívar Romero, han sido una inspiración constante en mi formación profesional. A mis abuelos, Juan Romero y Soledad Montanero, les agradezco por su amor incondicional y los consejos que me han brindado en cada momento difícil.

Un especial agradecimiento a mi madrina, Lucía Cevallos, y a mi padrino, Jorge Erazo, por su apoyo, confianza y paciencia. A la abuelita Lucila Ramos, quien siempre me ha cuidado y aconsejado. Además, a Allison Montaña, una amiga y compañera excepcional, agradezco por ayudarme a superar los obstáculos más difíciles con paciencia y cariño. A mi amigo Jumanti Illicachi, quien ha sido como un hermano para mí, acompañándome a lo largo de la carrera y compartiendo muchas experiencias. También agradezco a Eddy Montaña, quien ha sido un mentor y guía en los momentos más necesarios.

A mi alma mater, la Escuela Superior Politécnica del Chimborazo (ESPOCH), y a mi tutor, Ing. Carlos Medina, les estoy profundamente agradecido. A MSc. Sergio Mosconi, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo en la Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN), y a mi cotutor en FUESMEN, MSc. Emiliano Marino, por su excepcional guía en este laborioso trabajo. Agradezco también a los profesionales que me han acompañado incondicionalmente: MSc. Alejandro Condori, Dr. Manuel Guirao, Dr. Gustavo Peña, Dra. Brunela Rochi, Dr. Facundo Fernández, Dra. Carla Alberti, Dra. María Ana Elías, Lic. Bruno Bernat, Tec. Agustina Beron, Lic. Yanina Santana, Lic. Patricia Jaime, y Lic. Elías Araya. Su excelencia profesional y amistad han enriquecido enormemente mi experiencia.

Cada persona mencionada ha dejado una huella indeleble en mi trayectoria y en mi corazón. Sin su apoyo, guía y amor, este viaje no hubiera sido posible. Me siento profundamente afortunado y bendecido por tener tales figuras en mi vida. A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento por creer en mí, por impulsarme a seguir adelante y por estar a mi lado en cada desafío y celebración. Este logro no es solo mío, sino también de cada uno de ustedes que ha sido parte de este camino.

Juan

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	xi
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO REFERENCIAL.....	2
1.1. Identificación del problema.....	2
1.2. Justificación del problema.....	3
1.3. Antecedentes de la investigación.....	4
1.4. Objetivos.....	5
1.4.1. <i>Objetivo general</i>	5
1.4.2. <i>Objetivos específicos</i>	5

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. Medicina Nuclear.....	6
2.1.1. <i>PET</i>	6
2.1.1.1. <i>Implicaciones Físicas del PET</i>	7
2.1.1.2. <i>Sistema de detección del PET</i>	9
2.1.1.3. <i>Sistema de detección híbrida: PET - MR y PET - CT</i>	11
2.1.2. <i>Ciclotrón</i>	11
2.1.2.1. <i>Radiofármacos</i>	12
2.1.3. <i>Cáncer de próstata</i>	14
2.1.3.1. <i>Anatomía y fisiología de la próstata</i>	14
2.1.3.2. <i>Patología cancerígena en próstata</i>	16
2.1.3.3. <i>Factores de estimación de cáncer de próstata CaP</i>	17
2.1.3.4. <i>Estadificación de cáncer de próstata CaP</i>	20
2.1.4. <i>Métodos de cuantificación</i>	23
2.1.4.1. <i>SUV</i>	23
2.1.4.2. <i>Farmacocinética</i>	24

2.1.4.3.	<i>Modelos compartimentales</i>	25
----------	---------------------------------------	----

CAPÍTULO III

3.	MARCO METODOLÓGICO	30
3.1.	Síntesis y control de calidad del ¹⁸F-PSMA-1007	30
3.1.1.	<i>Síntesis del ¹⁸F-PSMA-1007 mediante sustitución directa en IBA SYTHERA+</i>	30
3.1.1.1.	<i>Reactivos e insumos utilizados en la síntesis del ¹⁸F-PSMA-1007 mediante sustitución directa en IBA SYTHERA+</i>	30
3.1.1.2.	<i>Configuración de la síntesis ¹⁸F-PSMA-1007 mediante sustitución directa en IBA SYTHERA+</i>	31
3.1.1.3.	<i>Descripción del proceso de síntesis ¹⁸F-PSMA-1007 mediante sustitución directa en IBA SYTHERA+</i>	33
3.1.2.	Control de calidad del ¹⁸F-PSMA-1007	34
3.1.2.1.	<i>Controles de Calidad Físico–Químicos</i>	34
3.1.2.2.	<i>Integridad de membrana de filtro</i>	35
3.1.2.3.	<i>Controles Microbiológicos</i>	35
3.2.	Protocolos de adquisición de imágenes PET-MR y PET-CT	35
3.2.1.	<i>Equipos utilizados para adquisición PET-MR y PET-CT</i>	35
3.2.2.1.	<i>Preparación de paciente y actividad de ¹⁸F-PSMA-1007 a administrar</i>	36
3.2.2.2.	<i>Protocolo adquisición dinámica</i>	37
3.2.2.3.	<i>Configuraciones de adquisición dinámica para el PET-MR</i>	38
3.2.2.4.	<i>Configuraciones de adquisición dinámica para el PET-CT</i>	39
3.3.	Metodología Pacientes	40
3.3.1.	<i>Criterios de inclusión:</i>	41
3.3.2.	<i>Criterios de Exclusión:</i>	41

CAPÍTULO IV

4.	MARCO DE INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	53
4.1.	Análisis de variabilidad de constantes con respecto a condiciones del tejido de .	53
4.2.	Análisis de curvas semicuantitativas de SUV promedio de los tejidos de interés y tejido de referencia	54
4.3.	Análisis de curvas semicuantitativas de SUV máximo de los tejidos de interés y tejido de referencia.	57
4.4.	Análisis de constantes farmacocinéticas promedio y SUV temprano.	58

4.4.1.	<i>Análisis diferencial entre tejidos con sospecha patológica y tejidos con recurrencia local confirmada</i>	67
--------	--	----

CAPÍTULO V

5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	70
5.1.	Conclusiones	70
5.2.	Recomendaciones	72

BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1:	Clasificación T de TNM de cáncer de próstata CaP.....	21
Tabla 2-2:	Clasificación N y M de TNM de cáncer de próstata CaP.....	22
Tabla 2-3:	Estadificación en base clasificación TNM. Puntaje Gleason y niveles de PSA	23
Tabla 3-1:	Frames utilizados para reconstrucción de datos de adquisición dinámica.	38
Tabla 3-2:	Características generales de pacientes incluidos en el estudio.	41
Tabla 4-1:	Valores promedios de SUV SUV max temprano	58

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 2-1:	Esquema de física de detección en PET.....	8
Ilustración 2-2:	Sistema de detección del PET-CT modelo UMI 550 de FUESMEN.....	9
Ilustración 2-3:	Diagrama de un escáner PET mostrando eventos en coincidencia	10
Ilustración 2-4:	Tipos de eventos de coincidencia medidos en un PET.....	10
Ilustración 2-5:	Esquema de aceleración de partículas en un ciclotrón	12
Ilustración 2-6:	Representación esquemática de la interacción de PSMA-1007	13
Ilustración 2-7:	Visa sagital anatomía de pelvis masculina a la altura de la próstata	14
Ilustración 2-8:	Regionalización macroscópica de la próstata humana.	15
Ilustración 2-9:	Comedonecrosis y ejemplo puntuación Gleason.....	18
Ilustración 2-10:	Agrupación por estadios del cáncer de próstata.	22
Ilustración 2-11:	Esquema grafico de algunos modelos compartimentales.....	25
Ilustración 2-12:	Modelo compartimental simplificado con tejido de referencia SRTM.....	27
Ilustración 3-1:	Procedimiento para preparación de columnas.....	31
Ilustración 3-2:	Diagrama del panel de flujo de procesos (IFP)	32
Ilustración 3-3:	Set de reactivos en módulo de Síntesis Synthera +	32
Ilustración 3-4:	Elución final (18F-PSMA-1007) obtenida después de síntesis.....	34
Ilustración 3-5:	Equipos PET híbridos utilizados para adquisiciones dinámicas	36
Ilustración 3-6:	Fraccionador BIODIX. Junto a un activímetro CII.....	37
Ilustración 3-7:	Configuraciones para adquisición dinámica en PET-RM	38
Ilustración 3-8:	Configuración de datos de reconstrucción para datos PET dinámico	39
Ilustración 3-9:	Configuración de adquisición para CT.....	40
Ilustración 3-10:	Configuraciones de adquisición, reconstrucción y corrección de datos PET40	40
Ilustración 3-11:	Software PMOD versión 4.302 de PMOD Technologies LLC.....	42
Ilustración 3-12:	Imágenes de Proyección de Intensidad Máxima (MIP) de pelvis.	43
Ilustración 3-13:	Fusión de imágenes PET-CT.....	44
Ilustración 3-14:	Fusión de imágenes MR-CTlóbulo izquierdo de la próstata.	45
Ilustración 3-15:	Lesión con hipercaptación en PET-CT	46
Ilustración 3-16:	VOIs de lesión correspondiente a metástasis ganglionar	47
Ilustración 3-17:	VOIs de isocontorno de umbral en próstata.	48
Ilustración 3-18:	VOIs de Tejido de referencia	48
Ilustración 3-19:	TACs de Tejidos seleccionados	49
Ilustración 3-20:	Configuración de decaimiento del isótopo 18F.....	49
Ilustración 3-21:	Configuraciones de cuantificación, selección de modelo compartimental... 50	
Ilustración 3-22:	Curva de modelo SRTM	51

Ilustración 3-23:	Curva ajustada con simulación Monte Carlo	52
Ilustración 4-1:	Variabilidad de constante BPnd según el tejido de referencia	53
Ilustración 4-2:	Curvas de SUV promedio	55
Ilustración 4-3:	SUV promedio de tejido normal de próstata	56
Ilustración 4-4:	Curva del SUV máximo	57
Ilustración 4-5:	Variabilidad de la constante R1	62
Ilustración 4-6:	Variabilidad de la constante k2	63
Ilustración 4-7:	Variabilidad de la constante BPnd	64
Ilustración 4-8:	Variabilidad de la constante k2'	65
Ilustración 4-9:	Variabilidad de la constante k2a	66
Ilustración 4-10:	Diferencias farmacocinéticas entre pacientes.....	68

RESUMEN

El Modelo Tisular de Referencia Simplificado (SRTM) se presenta como una alternativa prometedora para la evaluación de lesiones oncológicas prostáticas mediante el uso del trazador 18F-PSMA-1007, abordando el problema de la necesidad de curvas de entrada arterial que requieren los métodos convencionales. El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia de la SRTM y analizar el comportamiento de sus constantes farmacocinéticas en el contexto oncológico prostático. En la metodología adoptada, se administró a seis pacientes diagnosticados con cáncer de próstata una dosis media de 4,53 mCi de 18F-PSMA-1007, y se realizaron imágenes usando escáneres PET-CT y PET-MR con protocolos dinámicos de 45 minutos. Se delinearon volúmenes de interés en áreas con diferentes patologías y se utilizó tejido glúteo como referencia para el SRTM. Mediante el análisis de curvas de actividad temporal y la aplicación del modelo Monte Carlo para minimizar errores de ruido, se derivaron las constantes farmacocinéticas R1, BPnd, k2, k2', y k2a. Los resultados preliminares muestran que, en los pacientes con recidiva confirmada, la captación del ligando (R1) fue significativamente mayor y la tasa de aclaramiento (k2) considerablemente menor comparada con pacientes de patología indiferenciada, indicando una mayor retención del ligando y densidad de receptores aumentada. Estos hallazgos subrayan diferencias farmacocinéticas importantes entre los pacientes estudiados, reflejando variaciones en la dinámica de ligandos que son cruciales para la caracterización de los estados patológicos prostáticos y el manejo terapéutico subsiguiente. La utilidad de la SRTM, demostrada en este estudio, establece su valor en la evaluación no invasiva de la dinámica de ligandos en tejido prostático.

Palabras clave: <RADIOFÁRMACO>, <18F-PSMA-1007 (RADIOFÁRMACO)>, <FARMACOCINÉTICA>, <PET-CT (TÉCNICA DE IMAGEN MÉDICA)>, <PET-MR (TÉCNICA DE IMAGEN MÉDICA)>, <CÁNCER DE PRÓSTATA>.

0626-DBRA-UPT-2024



ABSTRACT

The Simplified Reference Tissue Model (SRTM) is presented as a promising alternative for the evaluation of prostate oncological lesions through the use of the ^{18}F -PSMA-1007 tracer, addressing the problem of the need for arterial entry curves that conventional methods require. The main objective of the study was to evaluate the efficacy of SRTM and analyze the behavior of its pharmacokinetic constants in the prostate oncological context. In the adopted methodology, six patients diagnosed with prostate cancer were administered a mean dose of 4.53 mCi of ^{18}F -PSMA-1007, and imaging was performed using PET-CT and PET-MR scanners with 45-minute dynamic protocols. Volumes of interest were outlined in areas with different pathologies and gluteal tissue was used as a reference for the SRTM. By analyzing temporal activity curves and applying the Monte Carlo model to minimize noise errors, the pharmacokinetic constants R_1 , BP_{nd} , k_2 , k_2' , and k_2a were derived. Preliminary results show that, in patients with confirmed recurrence, ligand uptake (R_1) was significantly higher and the clearance rate (k_2) was considerably lower compared to patients with undifferentiated pathology, indicating greater ligand retention and receptor density increased. These findings highlight important pharmacokinetic differences between the patients studied, reflecting variations in ligand dynamics that are crucial for the characterization of prostatic pathological states and subsequent therapeutic management. The utility of SRTM, demonstrated in this study, establishes its value in the non-invasive evaluation of ligand dynamics in prostate tissue.

Keywords: <RADIOPHARMACO>, < ^{18}F -PSMA-1007(RADIOPHARMACO)>, <PHARMACOKINETICS>, <PET-CT (MEDICAL IMAGING TECHNIQUE)>, <PET-MR (MEDICAL IMAGING TECHNIQUE)>, <PROSTATE CANCER>.

0626-DBRA-UPT-2024



Lic. Luis Armando Quishpe Hipo, Mgs.

C.I. 0102801016

DOCENTE INGLES CARRERA DE FÍSICA

INTRODUCCIÓN

La introducción de la tomografía por emisión de positrones PET marcada con el ligando 18F-PSMA-1007 ha revolucionado el diagnóstico del cáncer de próstata CaP. Este avance se debe a su capacidad para dirigirse específicamente al antígeno de membrana prostática PSMA, el cual se encuentra sobreexpresado en la mayoría de las células cancerígenas prostáticas. La literatura científica respalda la superioridad de la combinación de PET con 18F-PSMA-1007, resonancia magnética (MR) y tomografía computarizada (CT) en la detección y precisión diagnóstica del cáncer de próstata, frente a otras modalidades de imagen (Giesel et al. 2019) (Quick 2014) (Rahbar et al. 2018) (Awenat et al., 2021).

Tradicionalmente, en la práctica clínica se ha recurrido a un enfoque semicuantitativo para la interpretación de imágenes PET, utilizando el valor de captación estandarizado (SUV). Este valor refleja la concentración de actividad del trazador en un tejido de interés, normalizada por la dosis administrada al paciente y su peso corporal (Martí-Climent et al. 2005). A pesar de su simplicidad y disponibilidad en el software estándar de los centros PET, estudios recientes han señalado que el SUV puede ser afectado por múltiples parámetros específicos de la adquisición de imágenes, incluyendo el tiempo después de la administración del radiofármaco y variaciones en los algoritmos de reconstrucción y correcciones aplicadas, tales como tiempo de vuelo, atenuación y dispersión (Rahbar et al. 2018).

Para una cuantificación más precisa de la captación del trazador PET, es esencial recurrir al modelado farmacocinético basado en compartimentos. Este enfoque permite obtener información detallada sobre las tasas de flujo del trazador hacia y desde el tejido de interés, revelando tanto la tasa de internalización del trazador como la proporción del flujo en relación al plasma (Pfob et al. 2016). Tradicionalmente, esto requeriría muestreo de sangre arterial, lo cual añade complejidad y tiempo a los protocolos de adquisición (Ringheim et al., 2020).

En respuesta a estas limitaciones, se han desarrollado modelos compartimentales simplificados con tejido de referencia. Estos modelos ofrecen una alternativa no invasiva para adquirir la curva de actividad en sangre arterial durante el escaneo PET, simplificando significativamente el proceso de cuantificación sin comprometer la precisión de la información farmacocinética obtenida (Lammertsma, Hume 1996).

CAPÍTULO I

1. MARCO REFERENCIAL

1.1. Identificación del problema

El cáncer de próstata (CaP) representa un desafío de salud, siendo uno de los cánceres genitourinarios más comunes y una de las principales causas de mortalidad oncológica en hombres a nivel global. Según estadísticas recientes, se han reportado aproximadamente 1.3 millones de nuevos casos y 359,000 muertes en 2018, reflejando una tendencia creciente asociada principalmente al envejecimiento poblacional. Esta enfermedad, caracterizada por un inicio temprano y una aparición tardía de síntomas clínicos, presenta una gran variabilidad en manifestaciones y características patológicas, lo que complica su diagnóstico y estadificación temprana (Yu et al. 2023) (Savón Moiran 2019).

En la práctica clínica y el monitoreo del cáncer de próstata (CaP), una de las modalidades utilizadas en el diagnóstico por imágenes es la tomografía por emisión de positrones (PET). A partir del año 2015 se empezó a implementar el radiotrazador 18F-PSMA para la estadificación, reestadificación y detección temprana del CaP. A pesar de que esta técnica se ha establecido como una herramienta prominente en la sensibilidad de la detección de CaP en comparación con otros radiotrazadores como 11C-Colina y 18-FDG, enfrenta ciertas limitaciones en la interpretación del médico para diferenciar lesiones oncológicas prostáticas con respecto a lesiones benignas (adenomas, prostatitis) (Isabel Ruiz López et al. 2017a)

Los protocolos estandarizados con 18F-PSMA son adquisiciones estáticas después de un tiempo de captación de 45 min del radiotrazador, donde las mediciones en las lesiones se centran en una medición única mediante el valor de captación estandarizado (SUV). Este análisis estático carece de la capacidad para ofrecer una visión detallada de la distribución del trazador o metabolismo en el tiempo y no proporciona información sobre la tasa de transporte en los tejidos (Strauss et al. 2021) (Reis et al. 2020).

Además, estas adquisiciones estáticas de 18F-PSMA no permite ofrece detalles sobre el flujo sanguíneo y la perfusión tisular, aspectos fundamentales para comprender la heterogeneidad y la vascularización de las lesiones, por lo tanto, su capacidad para evaluar la respuesta terapéutica es limitada, especialmente en la detección de cambios tempranos en la respuesta al tratamiento. (Ringheim et al. 2020). La necesidad de reflejar la dinámica del trazador en los tejidos es esencial,

y cualquier deficiencia en este aspecto puede llevar a interpretaciones subóptimas en la evaluación de las lesiones (Schiepers et al. 2008).

El análisis de adquisiciones PET estático, aunque es ampliamente utilizado en la práctica clínica para la evaluación de lesiones oncológicas, enfrenta limitaciones significativas en comparación con el enfoque dinámico empleando modelos compartimentales.

Por otro lado, en la recurrencia bioquímica del PCa, el aumento del antígeno específico de la próstata (PSA) por sus siglas en inglés, fallan en detectar la progresión de la enfermedad en estas etapas iniciales. En pacientes con metástasis tiene una brecha temporal de un promedio de 7 a 8 años donde las técnicas de imagen convencionales frecuentemente fallan en detectar la progresión de la enfermedad en estas etapas iniciales (Ferrís et al. 2011).

Aquí, Los estudios de 18F-PSMA en sistemas PET-TC o PET-MR han mostrado una herramienta prometedora, pero su eficacia está limitada por la ausencia de análisis farmacocinéticos detallados y modelado compartimental. Estos elementos son cruciales para obtener una comprensión más profunda sobre la naturaleza y comportamiento en la biodistribución de las lesiones tumorales específicas (Strauss et al. 2021)

Se hace imperativo explorar metodologías que permitan una evaluación más detallada de las lesiones oncológicas prostáticas utilizando PET con 18F-PSMA. La integración de modelos compartimentales y análisis farmacocinéticos avanzados tenderá a superar las limitaciones actuales, brindando así una comprensión más profunda y precisa sobre la distribución y comportamiento del trazador en diferentes tejidos. Esto no solo facilitaría una mayor precisión diagnóstica, sino que también contribuiría a formular tácticas terapéuticas más efectivas para el manejo del PCa, marcando un avance significativo en la oncología urológica (Huang et al. 2023).

1.2. Justificación del problema

La importancia de este trabajo de investigación es utilizar métodos de diagnóstico aplicando análisis farmacocinéticos para mejorar la caracterización de las lesiones en pacientes con CaP. Aquí, el 18F-PSMA (ligando de la membrana específica de la próstata marcado con flúor-18) se presenta como una herramienta de análisis prometedora, su estudio farmacocinético brinda información esencial sobre su distribución y eliminación en el cuerpo, lo cual es crucial para su aplicación clínica efectiva (Giesel et al. 2016; Werner et al. 2020; Colmener et al. 2018).

Este estudio también contribuye al desarrollo de estrategias de medicina personalizada en el tratamiento del cáncer de próstata, la personalización de tratamientos basada en características farmacocinéticas específicas conduce a terapias más efectivas y adaptadas a cada paciente. Además, entender la farmacocinética del 18F-PSMA en lesiones oncológicas puede aportar información valiosa para el diseño de nuevos agentes diagnósticos o terapéuticos (Giesel et al. 2016).

1.3. Antecedentes de la investigación

En el ámbito nacional la investigación de 2020 titulada “Prostate Cancer in Latin America: Challenges and Recommendations”, realizada por Resis R. y colaboradores, se destaca que el cáncer de próstata CaP es una enfermedad altamente prevalente entre los hombres. También se menciona que las tasas de incidencia y mortalidad del CaP continúan en aumento en Ecuador (Elías et al. 2013).

Además, existen investigaciones que corroboran que el 68Ga-PSMA PET/CT se ha convertido rápidamente en un nuevo estándar de referencia potencial para la obtención de imágenes del CaP a nivel mundial, proporcionando una alta eficacia diagnóstica en casos recurrentes y en la estadificación de alto riesgo. Esto se evidencia en la investigación "Application of positron emission tomography in prostate cancer marked with 68Ga-PSMA: Review and update" realizado por la Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen en el 2018, donde se menciona que, a pesar de que en Ecuador no se tiene acceso a este marcador, internacionalmente hay evidencia de que influye sustancialmente en las decisiones de tratamiento. Esto se logra mediante la detección de sitios de recurrencia y metástasis ganglionares, que a menudo son ocultas en otras técnicas de imágenes convencionales (Colmener et al. 2018).

Por otra parte, en investigaciones internacionales, un estudio destacado es “Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy”, realizado en 2019. Esta investigación se centró en analizar y evaluar el rendimiento del PET/CT con 18F-PSMA-1007 para la detección y localización de la enfermedad recurrente en pacientes post-prostatectomía radical.

Se resaltan las ventajas del 18F-PSMA frente al 68Ga-PSMA, indicando que el PET/CT con 18F-PSMA-1007 presenta una mayor tasa de detección en pacientes con niveles muy bajos de PSA (0.2–0.5 ng/mL), en comparación con los informes para 68Ga-PSMA-11. Este hallazgo es significativo ya que el tratamiento temprano de estos pacientes ha demostrado mejores resultados. Además, se observó que en niveles más altos de PSA, las tasas de detección de 18F-PSMA-1007

y ⁶⁸Ga-PSMA-11 son similares, por ejemplo, en niveles de PSA de 0.5–1 ng/mL (74% para PET/CT con ¹⁸F-PSMA-1007 vs. 73% para ⁶⁸Ga-PSMA-11) (Giesel et al. 2019).

Así mismo en una investigación llamada “Glioblastoma PET/MRI: Kinetic Investigation of ^{-[18F] rhPSMA-7.3, ^{-[18F] FET and ^{-[18F] fluciclovine in an Orthotopic Mouse Model of Cancer”. En este estudio se aplicó un modelo farmacocinético compartimental de dos compartimientos para el ¹⁸F-PSMA, lo que permitió determinar constantes de tasa de flujo, heterogeneidad, unión del radiotrazador al receptor y su internalización. Estos parámetros posibilitan la estimación de diferencias en los volúmenes tumorales según el análisis de dichas constantes (Lindemann et al. 2023).}}}

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Caracterizar lesiones oncológicas prostáticas a través de la farmacocinética de ¹⁸F-PSMA mediante cuantificación con modelos compartimentales.

1.4.2. Objetivos específicos

- Realizar adquisiciones dinámicas en PET-CT y PET-RM a pacientes con prediagnóstico oncológico en próstata.
- Determinar las curvas de actividad-tiempo TAC de distintos volúmenes de interés (VOIs) y del tejido de referencia.
- Cuantificar constantes farmacocinéticas mediante el modelo compartimental SRTM.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Medicina Nuclear

La medicina nuclear es una rama de la medicina que se enfoca en el diagnóstico, tratamiento e investigación médica utilizando radioisótopos como herramientas clave, según la definición dada en Ginebra en 1972 por la Organización Mundial de la Salud y la OIEA. Estos isótopos radiactivos, presentes en una variedad de compuestos, se utilizan para investigar y comprender varios procesos fisiológicos y patológicos en el nivel molecular sin alterar sus características moleculares. No es invasivo, seguro, indoloro y costoso. Estos isótopos se pueden administrar de diferentes maneras, como intravenosa, subdérmica, oral o por inhalación, en dosis trazadoras que permiten marcar áreas específicas sin alterar su funcionamiento (Nacional De Bioingeniería, Imágenes, Abril 2022) (Illanes, Etcheverry 2016).

Además, la medicina nuclear juega un rol clave en la terapia complementaria y en la vigilancia de posibles recaídas de enfermedades, especialmente cáncer. La optimización del tratamiento se enfoca en ser lo más efectivo posible, reduciendo al máximo los efectos secundarios y los costos. Esto implica una personalización del tratamiento basada en el tipo de células involucradas, la extensión de la enfermedad y la probabilidad de recaída (Medina-Ornelas, García-Pérez, Granados-García 2018).

Con el paso del tiempo, la medicina nuclear ha experimentado avances significativos gracias a mejoras en los equipos utilizados. Esto incluye técnicas como la detección del ganglio centinela, el uso de sondas de detección externa y cámaras gamma portátiles, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), y técnicas híbridas que combinan la imagenología de SPECT o PET con la tomografía computarizada (CT), como en los casos de SPECT/CT y PET/CT (Pedrozo et al. 2014).

2.1.1. PET

La tomografía por emisión de positrones (PET), una técnica de diagnóstico por imágenes avanzadas en medicina nuclear tiene su origen en la década de 1960 (Roldán-Valadez et al. 2008). Esta técnica se emplea para diagnosticar una variedad de enfermedades que involucran alteraciones metabólicas en diferentes tejidos u órganos. Funciona mediante el uso de materiales radioactivos que emiten positrones (partículas opuestas a los electrones). Cuando estos positrones

se aniquilan al encontrarse con electrones en el cuerpo, se liberan pares de fotones en direcciones opuestas (Ballester, Udías 2008) (Ruiz Guijarro 2007).

La detección simultánea de estos fotones permite crear una imagen tridimensional detallada, proporcionando así un mapa volumétrico de la distribución de estos materiales radioactivos dentro del organismo (Castro, Olaya 2019) (Roldán-Valadez et al. 2008). De esta manera, permite llevar a cabo investigaciones en modo dinámico y medir la actividad metabólica celular a lo largo del tiempo. Se basa en la captación de la radiación emitida por un radionucleido que está conectado a una molécula relevante.

A partir de esta información, se pueden medir cuantitativamente varios parámetros fisiológicos importantes para el diagnóstico o la investigación., además de poder realizar reconstrucciones tridimensionales de la distribución del radionúclido en el organismo (Borrajo-Sánchez, Cabrero-Fraile 2010).

2.1.1.1. Implicaciones Físicas del PET

En 1928, el físico inglés Paul Dirac, al fusionar la teoría cuántica con la teoría de la relatividad especial, predijo la existencia de las antipartículas (Castro, Olaya 2019). Según su teoría, la ecuación de energía total de una partícula.

$$E^2 = (pc)^2 + (m_0 * C^2)^2 \quad (1)$$

Permitía dos soluciones:

$$E = \pm \sqrt{((pc)^2 + (m_0)^2 * C^2)} \quad (2)$$

La solución de la ecuación 2 con energía positiva era la intuitivamente aceptada, pero Dirac, basándose en argumentos matemáticos, se atrevió a postular la existencia de partículas con energía negativa, las cuales fueron posteriormente denominadas antipartículas (Castro, Olaya 2019).

Un fenómeno similar ocurrió en la física del estado sólido con la teoría de bandas, la cual presentaba soluciones de energía positiva y negativa para los portadores de carga en los semiconductores. Las energías positivas correspondían a los electrones, mientras que las negativas se asociaban con estados de vacancias de electrones, interpretados como "cuasipartículas" llamadas "huecos" (Castro, Olaya 2019).

Esta comprensión de las antipartículas y el fenómeno de la aniquilación electrón-positrón es fundamental en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). El PET se diferencia por utilizar

radioisótopos emisores de positrones (β^+), que generalmente requieren de un ciclotrón para su generación (Ballester, Udías 2008). Estos radioisótopos, al desintegrarse, emiten un positrón, la antipartícula del electrón (β^-) (ilustración 1). Cuando un positrón se frena en un tejido biológico, inicialmente pierde energía de forma gradual a través de interacciones coulombianas con los electrones orbitales de los átomos circundantes. Este proceso de interacción es descrito por el modelo de Bethe-Bloch (Castro, Olaya 2019).

Una vez se alcanza el equilibrio térmico mediante la interacción, los positrones pierden la mayor parte de su energía cinética y quedan con su energía de reposo, $E_r = m_e c^2$ (aproximadamente 511 KeV). En este estado, se favorece la aniquilación con un electrón del medio, emitiendo dos fotones gamma de 511 KeV cada uno, que son expulsados en direcciones opuestas y casi colineales (Castro, Olaya 2019) (Serna, Izquierdo 2009) (Ruiz Guijarro 2007). Esta característica es esencial en la PET, ya que permite obtener imágenes detalladas de procesos metabólicos en el cuerpo humano

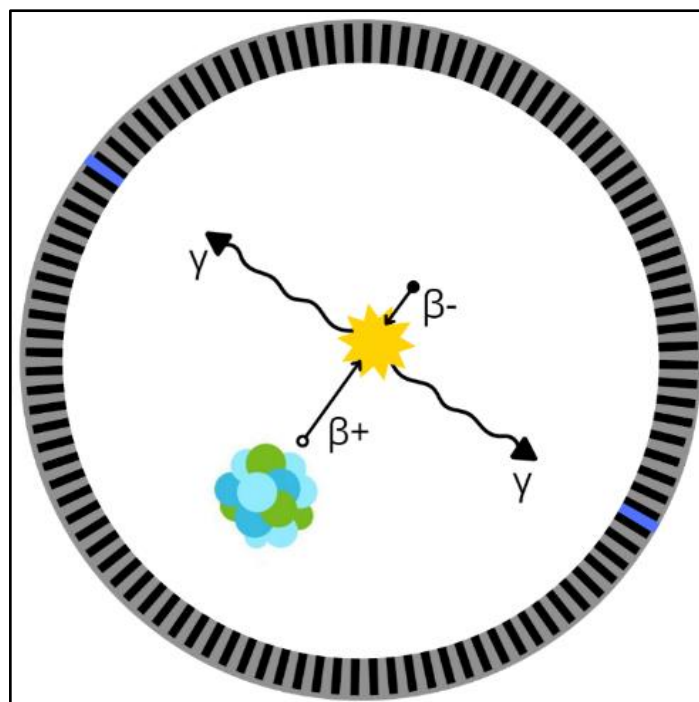


Ilustración 2-1: Esquema de física de detección en PET

Realizado por: Muñoz, 2023

La captura simultánea de dos fotones por los detectores situados alrededor del paciente indica que se ha llevado a cabo una desintegración del radioisótopo en la trayectoria, eliminando la necesidad de colimadores para conectar dichos detectores. Estos últimos deben estar organizados en pares o anillos, junto con la electrónica de coincidencia requerida. Debido a que el positrón no se aniquila en el mismo punto en dónde se produce la desintegración del radionucleido sino a una

cierta distancia (alcance finito del positrón) la imagen PET presenta un emborronamiento intrínseco y, en el mejor de los casos, podemos reconstruir la posición dónde se ha producido el par de fotones γ , que no necesariamente coincide con la posición en donde se ha producido la desintegración del radionucleido (Ballester, Udías 2008).

2.1.1.2. Sistema de detección del PET

La función principal de un detector PET es registrar la posición y la energía de los fotones incidentes, así como el tiempo de llegada de los fotones detectados simultáneamente mediante un cristal de centelleo inorgánico junto a un fotosensor [comúnmente un fotomultiplicador (PMT)] que están agrupados en módulos denominados bloques detectores como podemos ver en la ilustración 2 (Villavicencio 2021). El cristal transforma la energía de la radiación ionizante en luz visible, la cual es luego captada por el fotosensor, y convertida en una señal eléctrica. Los fotones de 511 keV interactúan con el cristal de centelleo principalmente a través de efectos fotoeléctricos o de dispersión de Compton, produciendo pares de electrones y huecos que transfieren su energía a los centros luminiscentes del cristal. Esto resulta en la emisión de luz de centelleo en un breve lapso temporal (Torres Espallardo 2016).

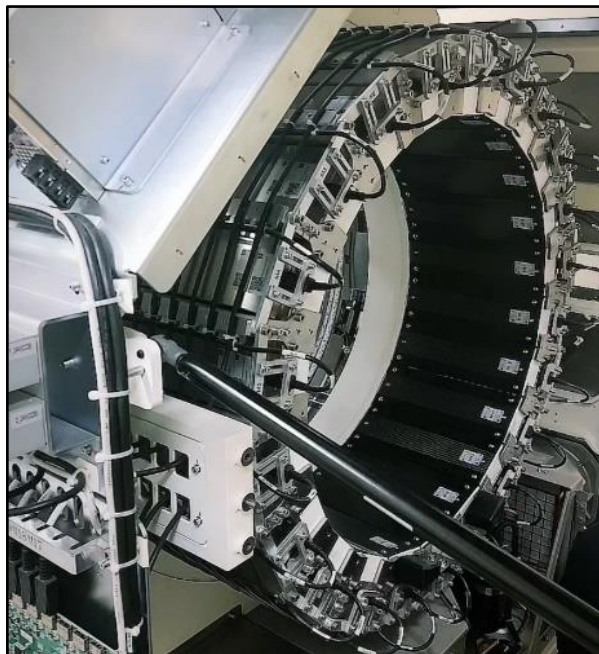


Ilustración 2-2: Sistema de detección del PET-CT
modelo UMI 550 de FUESMEN

Realizado por: Muñoz, 2024

En la detección PET, una coincidencia ocurre cuando dos detectores captan fotones de 511 keV simultáneamente o dentro de una ventana de unos pocos nanosegundos. Esto indica que un evento

de aniquilación ocurrió en algún punto entre ellos, definido por una Línea de Respuesta (LOR)(Castro, Olaya 2019).

Utilizando múltiples pares de detectores en un arreglo cilíndrico, se puede determinar la dirección de los eventos de aniquilación, permitiendo un muestreo completo dentro del campo de visión del escáner.

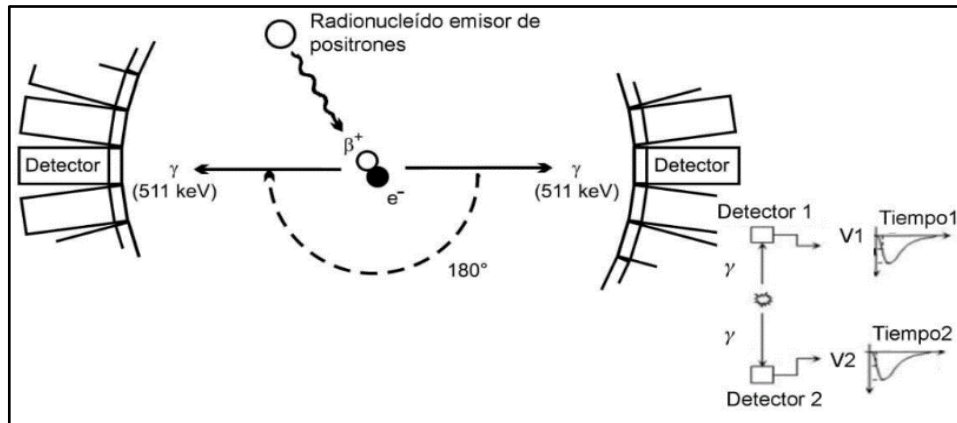


Ilustración 2-3: Diagrama de un escáner PET mostrando eventos en coincidencia

Fuente: Villavicencio, 2021

Los eventos detectados se clasifican en verdaderos, dispersos, aleatorios y espurios. Solo los eventos verdaderos contribuyen a una imagen PET de alta calidad (Serna, Izquierdo 2009). Los eventos verdaderos ocurren cuando los fotones de aniquilación son detectados sin dispersión. Los eventos dispersos resultan de una dispersión Compton antes de la detección, los aleatorios de desintegraciones simultáneas cercanas en tiempo y los espurios de fotones detectados simultáneamente de diferentes eventos de aniquilación.

Los eventos no verdaderos agregan ruido de fondo, reduciendo el contraste de la imagen. Idealmente, un detector con resolución perfecta de energía y tiempo identificaría solo coincidencias verdaderas, pero las limitaciones prácticas de la resolución del detector requieren correcciones para minimizar eventos indeseados (Torres Espallardo 2016).

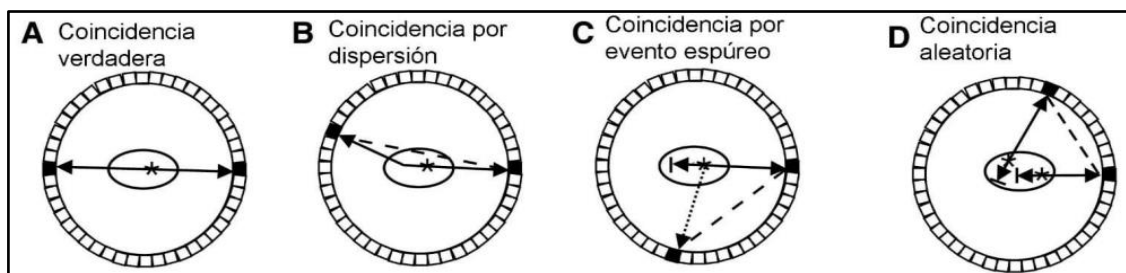


Ilustración 2-4: Tipos de eventos de coincidencia medidos en un PET

Fuente: Villavicencio, 2021

2.1.1.3. Sistema de detección híbrida: PET - MR y PET - CT

El sistema de detección híbrida PET-CT y PET-MR representa una evolución significativa en el campo de la imagenología médica, aprovechando las fortalezas complementarias de distintas modalidades para proporcionar una visión más integral y precisa de las patologías (Disselhorst et al. 2014) (Quick 2014) (Roldán-Valadez et al. 2008).

El PET-CT combina la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía Computarizada (CT). Mientras que la PET se centra en la actividad metabólica y funcional del cuerpo, utilizando radiofármacos para capturar procesos bioquímicos como el metabolismo celular, la CT ofrece una imagen de alta resolución espacial de la estructura anatómica (Roldán-Valadez et al. 2008) (Serna, Izquierdo 2009). Esta combinación permite obtener una imagen compuesta que resalta la localización exacta de las alteraciones metabólicas en relación con la anatomía del paciente, mejorando así la sensibilidad y precisión diagnósticas (Martí-Climent et al. 2005) (Serna, Izquierdo 2009).

Por otro lado, la hibridación PET-MR integra la PET con la Resonancia Magnética (RM). Aunque la PET proporciona una sensibilidad mucho mayor en la detección de actividad molecular (hasta 10^{-12} mol/L), la RM añade información anatómica con un contraste de tejidos blandos superior al de la CT y sin la exposición adicional a la radiación (Disselhorst et al. 2014). La RM también aporta datos funcionales adicionales, como información sobre la perfusión, la difusión y la espectroscopía de metabolitos. La combinación de PET y RM en un solo sistema reduce errores de registro y, en el caso de escaneos simultáneos, puede acortar el tiempo de imagenología (Disselhorst et al. 2014) (Quick 2014).

Ambos sistemas, PET-CT y PET-MR, representan avances notables en la medicina nuclear y la radiología, ofreciendo herramientas diagnósticas más potentes y precisas para una amplia gama de aplicaciones clínicas, incluyendo la oncología, la neurología y la cardiología (Disselhorst et al. 2014) (Quick 2014) (Martí-Climent et al. 2005). Estas tecnologías híbridas permiten una mejor localización y caracterización de las patologías, integrando la información funcional y molecular con detalles anatómicos de alta resolución.

2.1.2. Ciclotrón

El ciclotrón es un tipo de acelerador de partículas que utiliza un campo magnético y un voltaje eléctrico alto para impulsar partículas cargadas como electrones, en una trayectoria circular y espiral. Mientras las partículas se mueven en esta ruta, atraviesan un área donde se aplica un alto

voltaje que las acelera cada vez que pasan por el mismo punto angular. El radio de su trayectoria circular aumenta a medida que ganan energía, lo que permite que las partículas alcancen energías significativas en de varios MeV generalmente. (BAS 2019) (Castro, Olaya 2019) (Núñez 2008).

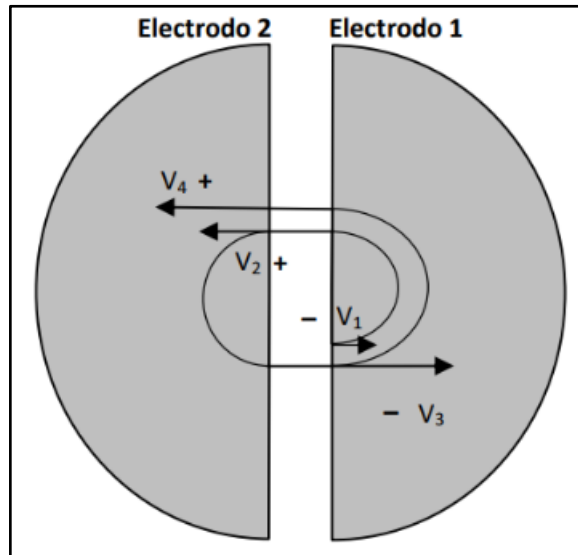


Ilustración 2-5: Esquema de aceleración de partículas en un ciclotrón

Fuente: BAS, 2019

Una vez que las partículas cargadas alcanzan la energía deseada, se las dirige fuera del ciclotrón y se las hace impactar contra un material blanco; esta colisión altera los núcleos del material blanco y produce radionúclidos. Los mismos se extraen del material blanco mediante procesos químicos y se utilizan para etiquetar compuestos trazadores que serán empleados en procedimientos de diagnóstico médico (Núñez 2008) (BAS 2019) (Castro, Olaya 2019).

2.1.2.1. Radiofármacos

Los radiofármacos son compuestos radiactivos adheridos a fármacos específicos o ciertas sustancias químicas que se utilizan en el cuerpo para el metabolismo celular, estos se concentran en órganos o tejidos particulares, lo que permite su visualización y estudio (Castro, Olaya 2019).

En la práctica, Luego de ser administrados al paciente, los radiofármacos se distribuyen por el cuerpo y se acumulan en los tejidos de interés, emitiendo positrones a medida que se desintegran (Torres Espallardo 2016), también, dado que se dirigen a procesos metabólicos específicos pueden revelar información sobre la función de los tejidos, como el flujo sanguíneo, la utilización de glucosa o la síntesis de proteínas, entre otros (Roldán-Valadez et al. 2008).

La detección por parte del equipo PET permite la creación de imágenes que muestran la distribución del radiofármaco dentro del cuerpo, lo cual es útil para el diagnóstico y monitoreo de varias condiciones (Castro, Olaya 2019).

Los radionucleidos más comunes en PET, como el Flúor-18 (^{18}F), tienen vidas medias cortas y deben producirse en un ciclotrón cercano al sitio de uso para asegurar que conserven suficiente actividad radiactiva al momento de la imagen. El ^{18}F , en particular, puede viajar un poco más lejos debido a su vida media más larga de aproximadamente 110 minutos (Núñez 2008).

2.1.2.2. ^{18}F -PSMA

El antígeno específico de la membrana prostática (PSMA) es una proteína transmembrana tipo II, codificada por el gen FOLH1 en el cromosoma 11, que se expresa predominantemente en la próstata. Aunque su presencia es notable en las células prostáticas, el PSMA también se localiza en otros tejidos como las glándulas salivales, lagrimales, el intestino delgado y las células renales, así como en astrocitos cerebrales (Werner et al. 2020). En el cáncer de próstata, el PSMA es un biomarcador de considerable interés clínico por su expresión significativamente mayor en células malignas en comparación con las sanas, lo que facilita su uso en estrategias de diagnóstico y terapia dirigida (Werner et al. 2020) (Ghosh, Heston 2004).

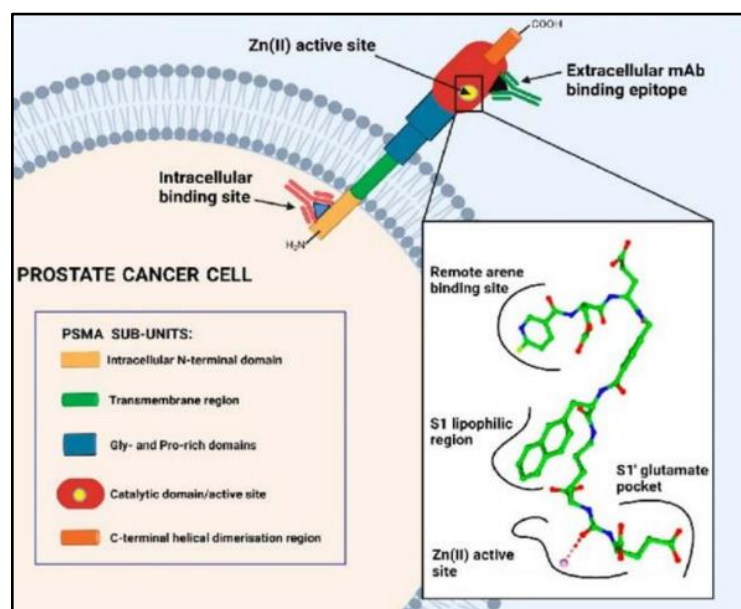


Ilustración 2-6: Representación esquemática de la interacción de PSMA-1007

Fuente: Pirón et al., 2022

La forma radiomarcada del PSMA, conocida como 18F-PSMA, incorpora el radioisótopo flúor-18 (18F), un emisor de positrones que, al unirse al PSMA, mejora la capacidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) para detectar y localizar tumores prostáticos y sus metástasis con alta precisión. Esta propiedad se aprovecha para el diagnóstico preciso y la monitorización de la respuesta al tratamiento del cáncer de próstata CaP, mejorando así el manejo clínico de la enfermedad. La acumulación de 18F-PSMA en el tejido canceroso, debido a la sobreexpresión del PSMA en estas células, subraya su valor tanto en la etapa inicial de diagnóstico como en la evaluación posterior de la eficacia terapéutica (Giesel et al. 2016) (Rahbar et al. 2018).

2.1.3. *Cáncer de próstata*

2.1.3.1. *Anatomía y fisiología de la próstata*

La próstata es una glándula esencial del sistema reproductor masculino, desempeña un papel fundamental en la función urinaria y en la fertilidad. Ubicada debajo de la vejiga urinaria, delante del recto, y rodeando la uretra, esta glándula de tamaño similar al de una nuez (aproximadamente 20 gramos en un adulto joven) es clave en la producción del semen, el fluido que transporta el esperma.

Anatómicamente, la próstata se encuentra en la línea media de la pelvis, situada por debajo de la vejiga, por encima del recto, y posterior a la sínfisis del pubis. Está envuelta en una vaina fascial y posee una estructura cónica con una base posterosuperior y un vértice anteroinferior. La próstata está atravesada no solo por la uretra sino también por los conductos eyaculadores (Gutiérrez Camus 2016).

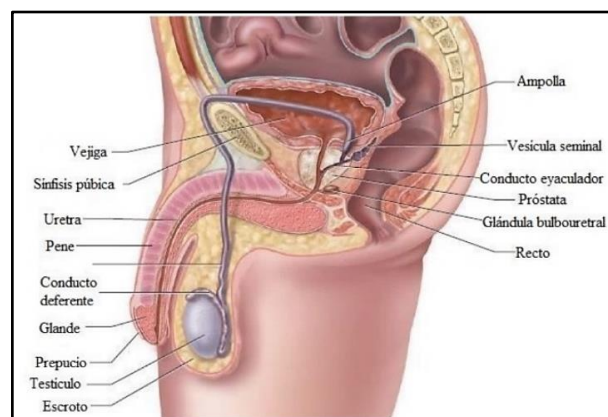


Ilustración 2-7: Visa sagital anatomía de pelvis masculina a la altura de la próstata

Fuente: Mugneco Guiñazú, 2017

La compleja estructura de la próstata incluye distintas caras y zonas. La base está en contacto con la vejiga y las vesículas seminales, mientras que el vértice se apoya en el esfínter estriado de la uretra. La cara posterior está relacionada con el recto, separada por la aponeurosis prostatoperitoneal, y la cara anterior, cubierta por fibras del esfínter estriado de la uretra, se relaciona con los ligamentos pubovesicales y el plexo venoso de Santorini. Las caras laterales están apoyadas en la fascia que recubre los músculos elevadores del ano y se relacionan con elementos vasculonerviosos (Gutiérrez Camus 2016) (Ruiz de las Heras 2012).

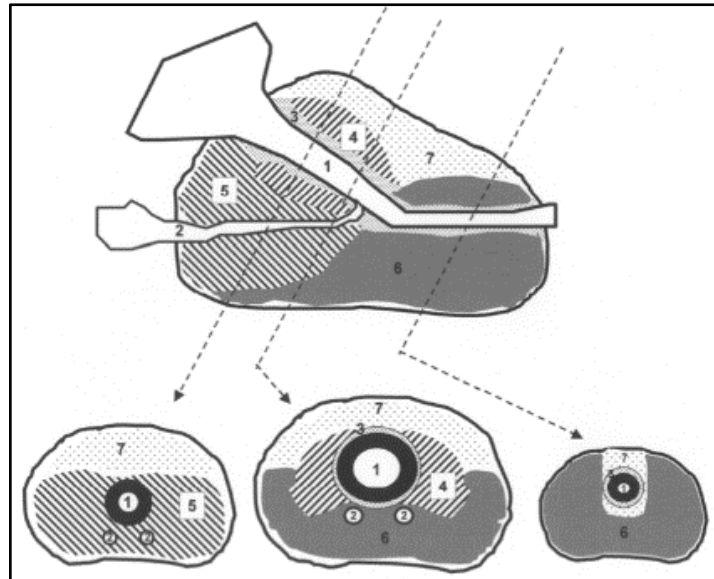


Ilustración 2-8: Regionalización macroscópica de la próstata humana.

Fuente: Ruiz de las Heras, 2012

El modelo de McNeal, ampliamente aceptado, divide la próstata en cuatro regiones, cada una con características histológicas y funcionales específicas:

1. **Zona Periférica (Z):** Constituye entre el 70 y 75% del tejido glandular y es donde se origina la mayoría de los cánceres de próstata CaP.
2. **Zona Central (ZC):** Representa entre el 20 y 25% del tejido glandular, rodeada parcialmente por la ZP y atravesada por los conductos eyaculadores.
3. **Zona de Transición (ZT):** Conformada alrededor del 5% del tejido glandular en el adulto joven, incrementándose con la edad, y es el sitio donde comúnmente se presenta la hiperplasia benigna de próstata (HBP).
4. **Estroma Fibromuscular Anterior:** Esencialmente compuesto por tejido fibroconectivo y músculo liso, con escasa presencia glandular.

Las glándulas prostáticas, clasificadas en mucosas, submucosas y principales, drenan a través de conductos excretores en la uretra prostática. Estas glándulas están compuestas por distintos tipos de células, como las células secretoras, ricas en componentes como retículo endoplásmico rugoso y gránulos de secreción, y las células neuroendocrinas, que juegan roles aún no completamente entendidos pero que varían en abundancia según la zona prostática (GEPAC 2020) (Gutiérrez Camus 2016).

La secreción prostática es una mezcla compleja rica en sustancias como citrato, zinc, espermina, y enzimas proteolíticas, cada una desempeñando funciones específicas, desde el mantenimiento del equilibrio osmótico y pH hasta actividades bacteriostáticas y en la licuefacción del semen (Robles Rodríguez et al. 2019).

2.1.3.2. Patología cancerígena en próstata

El cáncer de próstata CaP surge cuando el proceso de renovación celular se descontrola. Normalmente, las células envejecidas o dañadas mueren y son reemplazadas por otras nuevas. Sin embargo, debido a mutaciones en el ADN, este proceso puede alterarse, resultando en un crecimiento y división celular descontrolados. Las células mutadas no mueren cuando deberían y pueden formar un tumor (GEPAC 2020).

En el caso del cáncer de próstata CaP, estas células mutadas suelen ser células glandulares, responsables de producir el líquido prostático que se añade al semen. Aunque la mayoría de los cánceres de próstata son adenocarcinomas que se originan en estas células glandulares, existen otros tipos menos comunes como sarcomas, carcinomas de células pequeñas, tumores neuroendocrinos (excluyendo carcinomas de células pequeñas) y carcinomas de células transicionales (Lopez Beltran 1996) (Elías et al. 2013).

Aunque se desconocen las causas exactas del cáncer de próstata CaP, la investigación ha identificado varios factores de riesgo y ha avanzado en la comprensión de cómo ciertos cambios en el ADN pueden hacer que las células prostáticas normales se vuelvan cancerosas (GEPAC 2020). El cáncer de próstata puede ser causado por mutaciones en el ADN que activan oncogenes (genes que promueven el crecimiento celular) o desactivan genes supresores de tumores (genes que normalmente retrasan la división celular, reparan errores en el ADN o inducen la muerte celular) (Mugneco Guiñazú 2017) (Ferrís et al. 2011).

2.1.3.3. Factores de estimación de cáncer de próstata CaP

2.1.3.3.1. Tacto Rectal

El tacto rectal (EDR), es un procedimiento clínico utilizado en la detección y evaluación del cáncer de próstata CaP. Durante este examen, un médico, generalmente un urólogo, inserta un dedo protegido con un guante lubricado en el recto del paciente (GEPAC 2020).

La próstata se encuentra justamente delante del recto, lo que permite al médico palparla a través de la pared rectal (Gutiérrez Camus 2016). Durante el tacto rectal, el médico evalúa:

- **Tamaño de la próstata:** Determina si la próstata está agrandada.
- **Consistencia de la próstata:** Verifica si hay áreas más firmes o blandas de lo normal, lo que podría indicar la presencia de tumores.
- **Sensibilidad:** Evalúa si hay dolor o sensibilidad, lo que podría sugerir inflamación u otras condiciones.
- **Bordes de la próstata:** Siente los bordes de la próstata para determinar si son regulares y lisos o irregulares, lo que puede ser indicativo de cáncer.

Aunque el tacto rectal puede resultar incómodo para algunos pacientes, generalmente no es doloroso y se realiza rápidamente (Barreiro et al. 2023). Se recomienda que los hombres se sometán a un examen de PSA junto con el tacto rectal como parte de la evaluación de rutina para el cáncer de próstata, comenzando a los 50 años, o a los 45 años para aquellos en grupos de alto riesgo o aquellos con antecedentes familiares de cáncer de próstata CaP (Isabel Ruiz López et al. 2017).

Se considera una herramienta valiosa, ya que aproximadamente el 18% de los tumores de próstata solo se detectan mediante este examen, independientemente de los niveles de PSA. Un EDR realizado por un urólogo entrenado puede detectar tumores de cierto volumen (0,2ml o más) y es particularmente eficaz para identificar tumores en la zona periférica de la próstata, donde se originan la mayoría de los cánceres de próstata CaP (Mugneco Guiñazú 2017).

Un resultado anormal en el tacto rectal puede indicar la necesidad de realizar una biopsia prostática para confirmar la presencia de cáncer. Un EDR anormal también se asocia a un mayor grado en la escala de ISUP (Grupo de Grado Internacional de la Sociedad de Urología Patológica), lo que indica, como mínimo, un estadio T2 en la clasificación de tumores. Sin embargo, un EDR no sospechoso no descarta la posibilidad de cáncer, y la decisión de realizar una biopsia puede

dependen de otros factores como los niveles de PSA y los resultados de estudios de imagen (Gutiérrez Camus 2016) (GEPAC, 2020).

2.1.3.3.2. Unidades Gleason

Las unidades Gleason son una forma de medir la agresividad y la tasa de crecimiento del cáncer de próstata CaP. Evalúa cuánto se parecen las células cancerosas al tejido prostático sano y se basa en la apariencia microscópica de las células cancerosas en una muestra de tejido y se utiliza para predecir el comportamiento del cáncer, siendo crucial en la determinación del pronóstico adecuado (Isabel Ruiz López et al. 2017b) (Ruiz de las Heras 2012).

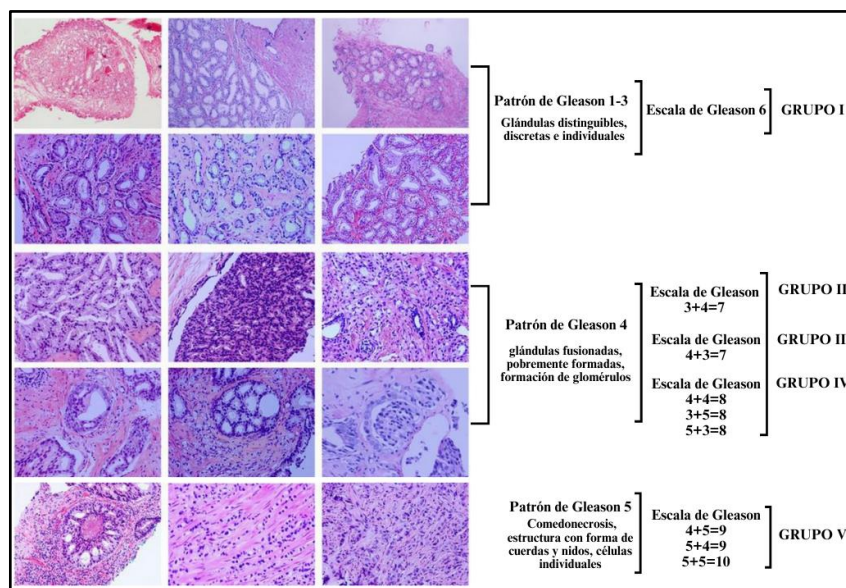


Ilustración 2-9: Comedonecrosis, estructura con forma de cuerdas y nidos, células individuales

Fuente: Mugneco Guiñazú, 2017

Este proceso de puntuación implica clasificar las células en grados basándose en su apariencia. Los grados más bajos corresponden a células que se parecen más al tejido prostático sano, indicando un crecimiento más lento y menos agresividad. Los grados más altos, por otro lado, se asignan a células que se ven más anormales y tienden a crecer más rápidamente y de manera más agresiva (Isabel Ruiz López et al. 2017b) (GEPAC 2020).

La puntuación final de Gleason se obtiene sumando las dos puntuaciones más comunes observadas en una muestra de tejido (Barreiro et al. 2023) (GEPAC 2020). Esto significa que el patólogo identifica las dos áreas más predominantes del tumor, asigna un grado a cada una (basado en cuán normal o anormal se ven las células), y suma ambos grados para obtener la puntuación de Gleason.

Se agrupan en grados de agresividad:

Grado 1 (Gleason ≤ 6): Indica un cáncer de próstata menos agresivo.

Grado 2 (Gleason 7, 3+4): El cáncer es moderadamente agresivo.

Grado 3 (Gleason 7, 4+3): El cáncer es moderadamente a severamente agresivo.

Grado 4 (Gleason 8): El cáncer es severamente agresivo.

Grado 5 (Gleason 9 o 10): Indica el cáncer de próstata CaP más agresivo y de crecimiento más rápido.

Además, se pueden usar tres niveles de diferenciación basados en la puntuación de Gleason para describir cuán bien diferenciadas están las células cancerosas en comparación con las células normales:

G1: Bien diferenciado (Gleason 2-4).

G2: Moderadamente diferenciado (Gleason 5-6).

G3: Pobremente diferenciado (Gleason 7-10).

Estos grados y niveles de diferenciación ayudan a entender cómo de avanzado y agresivo es el cáncer, lo que es esencial para planificar el tratamiento y predecir los resultados para el paciente (Mugneco Guiñazú 2017) (Barreiro et al. 2023).

2.1.3.3.3. *Antígeno prostático específico (PSA)*

El Antígeno Específico de la Próstata (PSA, por sus siglas en inglés, Prostate-Specific Antigen) es una proteína producida principalmente por células en la próstata (GEPAC 2020). El PSA es una glicoproteína que actúa como una proteasa de serina, lo que significa que ayuda a descomponer proteínas específicas. En el contexto de la función reproductiva, el PSA desempeña un papel en la licuefacción del coágulo seminal formado después de la eyaculación, facilitando así la motilidad de los espermatozoides (Barreiro et al. 2023) (GEPAC 2020).

En circunstancias normales, solo una pequeña cantidad de PSA circula en la sangre. Sin embargo, ciertas condiciones pueden llevar a un aumento de los niveles de PSA en la sangre, entre ellas:

Los niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) en la sangre pueden ser indicativos de varias condiciones, incluido el cáncer de próstata (CaP). Es más, se ha encontrado que niveles de PSA por encima de 10 ng/ml se relacionan con una probabilidad del 67% de hallar cáncer de

próstata mediante una biopsia. Además de esto, existen otras condiciones que pueden incrementar los niveles de PSA, como la hiperplasia benigna de próstata, que se refiere a un crecimiento benigno de la próstata, y la prostatitis, que es la inflamación de la próstata. Otro factor relevante es la edad, ya que se ha observado que los niveles de PSA tienden a aumentar a medida que los hombres envejecen.

Debido a que el PSA es una proteína específica de la próstata, su medición en sangre se ha utilizado como una herramienta de detección para el cáncer de próstata CaP. Sin embargo, es importante señalar que el PSA es un marcador tumoral imperfecto. No es exclusivamente indicativo de cáncer y puede estar elevado en condiciones benignas (Isabel Ruiz López et al. 2017b).

En la práctica clínica, se utiliza comúnmente un nivel de PSA superior a 4 ng/mL como umbral para considerar la realización de una biopsia prostática, aunque recientemente ha habido una tendencia a reducir este valor, especialmente en hombres más jóvenes (GEPAC 2020).

En pacientes oncológicos existe el término llamado recaída bioquímica y se refiere a la reaparición de niveles elevados de PSA en pacientes que han sido tratados previamente por cáncer de próstata CaP, lo que sugiere una posible recurrencia del cáncer (Gutiérrez Camus 2016). El seguimiento de los niveles de PSA después del tratamiento es crucial, ya que un aumento puede indicar que el cáncer ha vuelto o que no fue completamente eliminado. La gestión de las recaídas bioquímicas puede implicar más pruebas, vigilancia y posiblemente tratamiento adicional, dependiendo de la situación individual del paciente, sus niveles de PSA y otros factores clínicos (GEPAC 2020).

2.1.3.4. Estadificación de cáncer de próstata CaP

Actualmente, uno de los métodos utilizados para la estadificación del cáncer de próstata CaP es el conocido sistema TNM (GEPAC 2020). Este enfoque clasifica la enfermedad en tres categorías distintas:

T: se enfoca en dimensionar el tumor.

N: evalúa la implicación de los ganglios linfáticos.

M: examina la diseminación del cáncer a órganos distantes.

Entonces según la clasificación de TNM 8va edición (2017) tenemos.

Tabla 2-1: Clasificación T de TNM de cáncer de próstata CaP.

Clasificación	descripción	Sub- clasificación	descripción
TX	El tumor primario no puede evaluarse		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
T1	Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal o diagnóstico por imágenes	T1a	Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en $\leq 5\%$ del total de la muestra resecada
		T2a	Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en $> 5\%$ del total de la muestra resecada
		T3a	Tumor identificado mediante punción biopsia con aguja (por ejemplo, debido a un PSA elevado)
T2	Tumor confinado a la glándula prostática a	T2a	Tumor confinado a $\leq 50\%$ de un lóbulo prostático
		T2b	Tumor confinado a $> 50\%$ de un solo lóbulo prostático
		T2c	Tumor que compromete ambos lóbulos prostáticos
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática b (implica extensión extracapsular, no solo contacto capsular)	T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral)
		T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes: pared pelviana, recto, esfínteres externos, vejiga o músculos elevadores (excepto vesículas seminales)	T4a	El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no se palpa o detecta mediante imagenología, se clasifica como T1c.
		T4b	La invasión hacia el ápice prostático o hacia la cápsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2

Fuente: Barreiro et al., 2023

Tabla 2-2: Clasificación N y M de TNM de cáncer de próstata CaP.

Clasificación Ganglios (N)	Definición
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos
N1	Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
Clasificación Metástasis (M)	Definición
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
M1a	Presencia de metástasis en ganglio(s) linfático(s) no regionales
M1b	Presencia de metástasis en tejido óseo
M1c	Existencia de metástasis a distancia en otro(s) sitio(s) (con o sin compromiso óseo)

Fuente: Barreiro et al., 2023

Un estándar internacional establecido por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) es reconocido ampliamente por la comunidad científica. Este clasifica la enfermedad en cuatro estadios, siendo el estadio I el más localizado y el IV el más avanzado. La clasificación se basa en tres criterios: la clasificación TNM, el puntaje de Gleason y los niveles de PSA. A continuación, se proporciona una tabla que detalla los distintos estadios del cáncer de próstata (GEPAC 2020).

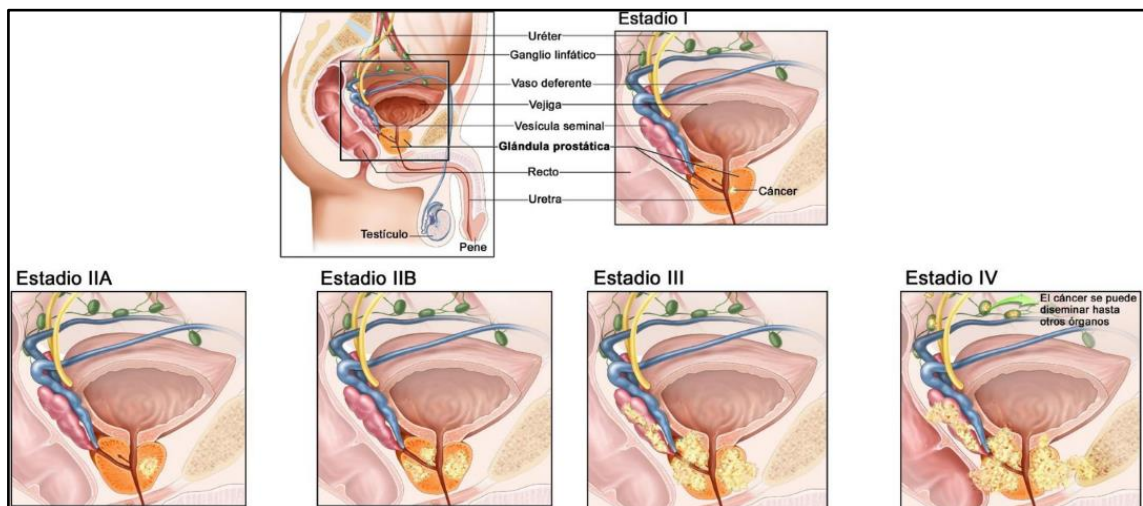


Ilustración 2-10: Agrupación por estadios del cáncer de próstata.

Fuente: Mugneco Guiñazú, 2017

Tabla 2-3: Estatificación en base a; clasificación TNM. Puntaje Gleason y niveles de PSA.

Estadio	Definición
I	El tumor afecta solo a un lóbulo de la próstata. Puede descubrirse incidentalmente por una biopsia realizada debido a altos niveles de PSA. No hay diseminación a ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo.
II	El tumor se ha expandido al otro lóbulo, pudiendo afectar a toda la próstata, pero aún contenida dentro de su cápsula. No se ha diseminado a ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo.
III	El tumor se ha extendido fuera de la próstata hasta las vesículas seminales, sin diseminarse a ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo, a excepción de las vesículas seminales.
IV	El tumor ha invadido estructuras adyacentes, como el recto, músculos o la pared de la pelvis, y/o se ha extendido a otras partes del cuerpo, incluyendo ganglios linfáticos y huesos, independientemente de si ha invadido estructuras adyacentes o no.

b Fuente: GEPAC, 2020

2.1.4. Métodos de cuantificación

2.1.4.1. SUV

El SUV (Standardized Uptake Value) es un índice semicuantitativo ampliamente utilizado en la cuantificación de imágenes obtenidas mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (Ruiz Guijarro 2007). El propósito del SUV es evaluar la concentración de un en un tejido específico en un momento dado, normalizado por la dosis total del radiofármaco inyectado y el peso corporal del paciente (Villavicencio 2021).

El cálculo del SUV se realiza mediante la fórmula:

$$SUV = \frac{\text{Concentración de radiofármaco en el tejido (Bq/ml)} \times 1000}{\text{Dosis de radiofármaco inyectada (Bq)} \times \text{Peso del paciente (kg)}} \quad (3)$$

Esta medida proporciona una estimación del metabolismo local del tejido y, en el contexto del cáncer, puede ofrecer una indicación del grado de malignidad de una lesión. Sin embargo, la interpretación del SUV debe realizarse con precaución debido a factores que pueden influir en

sus valores; como el nivel de glucosa en sangre del paciente, la distribución fisiológica del trazador, el tiempo de distribución en el paciente, entre otros (Martí-Climent et al. 2005).

El SUV se presenta principalmente en dos formas: SUV máximo (SUV_{max}), que es el valor más alto registrado en una región de interés (ROI), y SUV medio (SUV_{mean}), que es un promedio de los valores dentro de la ROI. El SUV_{max} es menos susceptible a la definición de la ROI pero más propenso al ruido de la imagen, mientras que el SUV_{mean} es más estable pero sensible a la definición exacta de la ROI y puede variar según el observador (Ruiz Guijarro 2007).

La medición del SUV se utiliza para diferenciar tejido tumoral de tejido sano, y para evaluar la respuesta de los tumores al tratamiento. Se ha señalado que un SUV_{max} de 2.5-3.0 es el umbral más aceptado para distinguir entre lesiones benignas y malignas en tejidos blandos.

Es importante mencionar que el SUV puede verse afectado por el método de corrección de atenuación utilizado en equipos PET/CT y que hay que tener en cuenta la consistencia de los métodos de medición y corrección al comparar los valores de SUV a lo largo del tiempo o entre diferentes equipos. Además, en situaciones de extrema delgadez u obesidad, se sugiere usar índices que normalicen la masa corporal sin grasa, como la masa corporal magra (LBM), para obtener una cuantificación más precisa del SUV (Villavicencio 2021) (Ruiz Guijarro 2007).

2.1.4.2. Farmacocinética

La farmacocinética es una rama de las ciencias de la salud que se dedica al estudio de los procesos que un fármaco experimenta en el organismo. Estos procesos incluyen la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos y sus metabolitos en los fluidos biológicos, tejidos y excretas (Saavedra et al. 2018). El objetivo principal de la farmacocinética es comprender y cuantificar las velocidades de cambio de la concentración de fármacos y sus metabolitos en el cuerpo, así como la respuesta farmacológica, a través de la construcción de modelos adecuados para interpretar estos datos (Cárcamo 1982).

Estos modelos representan sistemas de compartimentos en el organismo donde se supone que se distribuye el fármaco tras su ingreso. Pueden ser grupos de tejidos con características fisiológicas y fisicoquímicas similares. Tras su introducción en el torrente sanguíneo, el fármaco se distribuye en estos compartimentos en un proceso generalmente rápido y reversible, alcanzando un estado de equilibrio entre la sangre y otros líquidos, tejidos u órganos (Saavedra et al. 2018).

Por otro lado, la aplicación de la farmacocinética en la tomografía por emisión de positrones (PET) implica medir la concentración de biomarcadores mediante un radiofármaco específico. En este contexto, la modelización farmacocinética es fundamental para recopilar información sobre la distribución espacial y la eliminación de trazadores en el organismo. Esto se realiza mediante la utilización de modelos de compartimentos y la interpretación precisa de la variación temporal de la radioactividad (Michelon 2021).

2.1.4.3. Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales son herramientas matemáticas utilizadas para describir y analizar cómo se mueven y distribuyen sustancias, como fármacos o trazadores, dentro de un sistema biológico. Estos modelos son especialmente útiles en disciplinas como la farmacocinética y la medicina nuclear (Gunn, Gunn, Cunningham 2001). En estos modelos, el sistema fisiológico en estudio se divide en subsistemas más simples e interconectados conocidos como "compartimentos" (Morris et al. 2004).

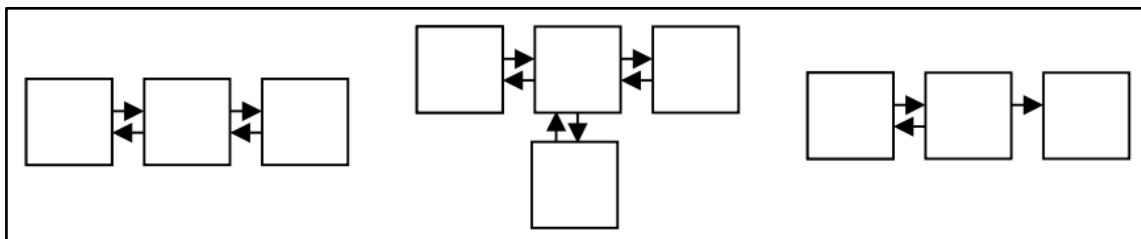


Ilustración 2-11: Esquema gráfico de algunos modelos compartimentales.

Fuente: Morris et al., 2004

Los compartimentos no representan volúmenes físicos reales, sino más bien se conceptualizan como masas de material homogéneo que se mezclan bien y se comportan de manera uniforme. Cada compartimento se caracteriza por tener propiedades uniformes y se asume que cualquier sustancia dentro del compartimento se distribuye instantánea y uniformemente (PMOD technology 2022). Estos compartimentos pueden intercambiar material entre sí, siguiendo patrones de flujo que pueden ser modelados y analizados matemáticamente (Gunn, Gunn, Cunningham 2001). Ejemplos comunes de compartimentos en modelos de medicina nuclear incluyen:

- 1. Trazador en el plasma arterial:** Aquí se considera la concentración del trazador sin cambios que puede ser extraído por el tejido. La función que describe la concentración de este trazador en el tiempo se conoce como la "Función de Entrada Arterial" (AIF) o simplemente "Curva de Entrada".

2. **Trazador libre en tejido:** Este compartimento considera el trazador que no está unido y que puede moverse libremente, teniendo la capacidad de unirse a estructuras específicas o difundirse de nuevo hacia la sangre.
3. **Trazador unido en tejido:** Representa el trazador que se ha unido específicamente a sitios objetivo, como receptores.
4. **Trazador unido de forma no específica:** Incluye el trazador que se ha unido a componentes celulares que no son los objetivos específicos del estudio.

En los diagramas que representan estos modelos, los compartimentos suelen simbolizarse con rectángulos, mientras que las flechas representan el intercambio de materiales entre ellos. Aunque los mecanismos subyacentes del transporte de material entre compartimentos pueden variar, los modelos matemáticamente manejables suelen asumir que estos procesos son de primer orden (Morris et al. 2004). Esto significa que el cambio de concentración del trazador en un compartimento es proporcional a las concentraciones en los otros compartimentos, y las tasas de intercambio son constantes.

Además, se asume que la cantidad de trazador utilizado es tan pequeña que no altera significativamente el sistema en estudio y que las condiciones fisiológicas permanecen constantes durante la duración del estudio. Estas suposiciones permiten simplificar y estandarizar el análisis, facilitando así la interpretación y el entendimiento del comportamiento de los trazadores en el sistema biológico (Morris et al. 2004)

2.1.4.3.1. *Estructura del Modelo compartimental simplificado con tejido de referencia*

El Modelo Compartimental con Tejido de Referencia (SRTM, por sus siglas en inglés) es una técnica utilizada en la tomografía por emisión de positrones (PET) para analizar la dinámica de un radiofármaco sin necesidad de muestras de sangre arteriales. Este modelo se basa en comparar la concentración del radiofármaco en un tejido de interés con la concentración en un tejido de referencia que se asume tiene una captación conocida o predecible del trazador (*Lammertsma & Hume, 1996*).

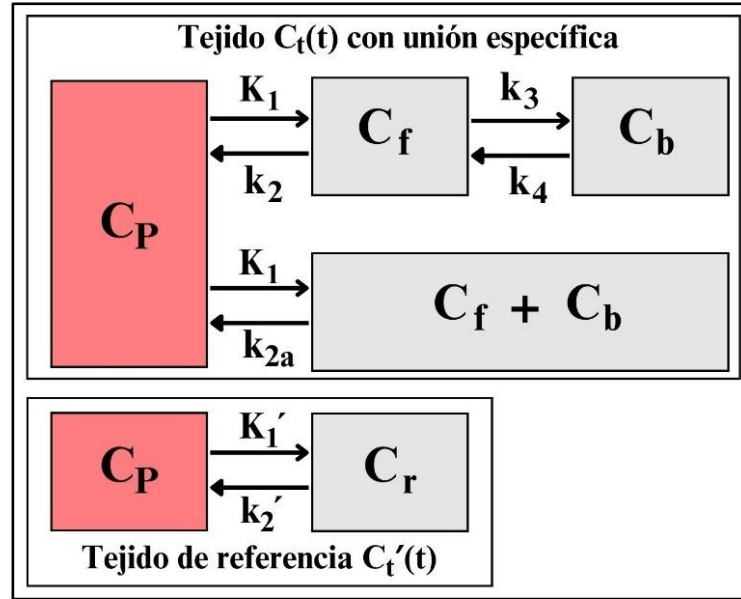


Ilustración 2-12: Esquema grafico de modelo compartimental simplificado con tejido de referencia SRTM

Fuente: (PMOD technology 2022)

Para el intercambio entre el plasma y el tejido de referencia tenemos la siguiente ecuación

$$\frac{dC_r(t)}{dt} = K_1' C_p(t) - k_2' C_r(t) \quad (4)$$

Donde $C_r(t)$ es la concentración en el tejido de referencia con unidad ($kBq \cdot ml^{-1}$). $C_p(t)$ es la concentración corregida por metabolitos en plasma en ($kBq \cdot ml^{-1}$), K_1' es la tasa de transferencia del plasma al tejido de referencia en ($ml \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}$) y k_2' es la tasa de transferencia del tejido de referencia al plasma en (min^{-1}). También podemos ver las ecuaciones de la dinámica en el tejido de interés.

$$\frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - k_2 C_f(t) - k_3 C_f(t) + k_4 C_b(t) \quad (5)$$

$$\frac{dC_b(t)}{dt} = k_3 C_f(t) - k_4 C_b(t) \quad (6)$$

Donde $C_f(t)$ y $C_b(t)$ son las concentraciones del ligando libre (no unido específicamente) y específicamente unido en el tejido de interés, respectivamente en ($kBq \cdot ml^{-1}$). K_3 es la constante de velocidad para la transferencia del compartimento libre al compartimento unido en (min^{-1}). k_4 representan la constante de velocidad para la transferencia del compartimento unido al libre en (min^{-1}). La combinación de estas ecuaciones permite modelar la dinámica del trazador tanto en el tejido de referencia como en el tejido de interés, facilitando la estimación de parámetros cinéticos (Lammertsma, Hume 1996).

Entonces se aborda cómo se maneja la imposibilidad práctica de medir directamente las concentraciones del ligando libre $C_f(t)$ y el ligando unido específicamente $C_b(t)$ en estudios de imágenes médicas. En cambio, se mide la concentración total del trazador $C_t(t)$, que es la suma de $C_f(t)$ y $C_b(t)$. A pesar de esta limitación, es posible establecer relaciones matemáticas entre la concentración total del trazador $C_t(t)$, la concentración de plasma corregida por metabolitos $C_p(t)$, y la concentración en el tejido de referencia $C_r(t)$, utilizando las ecuaciones de diferencias proporcionadas (Lammertsma, Hume 1996).

A partir de las ecuaciones (5) y (6), que describen las dinámicas de los compartimentos libre y unido del trazador, se puede derivar una relación entre la concentración total del trazador $C_t(t)$ y la concentración en plasma $C_p(t)$. Esta relación permite entender cómo la cantidad total del trazador en un tejido se relaciona con su concentración en el plasma, proporcionando así información sobre la dinámica de interacción entre el plasma y el tejido. Entonces utilizando la relación entre $C_p(t)$ y $C_r(t)$ obtenida de la ecuación (4), que describe el intercambio entre plasma y tejido de referencia, se puede derivar una relación entre la concentración total del trazador $C_t(t)$ y la concentración en el tejido de referencia $C_r(t)$. Esto permite estimar las concentraciones del trazador en la región de interés basándose en mediciones en un tejido de referencia.

La relación derivada entre $C_t(t)$ y $C_r(t)$ involucra seis parámetros (K_1 , k_2 , k_3 , k_4 , K_1' y k_2'). Sin embargo, K_1 y K_1' se consideran en relación $R_1 = \frac{K_1}{K_1'}$, reflejando diferencias en la entrega del trazador entre la región de interés y el tejido de referencia. Esta relación R_1 es importante porque ajusta el modelo para tener en cuenta variaciones en cómo el trazador es entregado a diferentes tejidos.

En el modelo se asume que el volumen de distribución del trazador no unido específicamente (es decir, el trazador libre y el trazador unido de forma no específica) es el mismo tanto en el tejido de interés como en el tejido de referencia. Esto se expresa matemáticamente como

$$\frac{K_1'}{k_2'} = \frac{K_1}{k_2} \quad (7)$$

Basándose en esta suposición, se puede simplificar la ecuación operativa reemplazando k_2' (la constante de velocidad para la transferencia del tejido de referencia al plasma) por k_2/R_1 . Esta simplificación ajusta el modelo para reflejar la proporcionalidad en la entrega del trazador entre el tejido de interés y el tejido de referencia. Después la constante de velocidad k_4 se reemplaza por k_3/BP , donde BP (Binding Potential) refleja la densidad y afinidad de los sitios de unión

específicos para el trazador. Esto implica que la tasa a la que el trazador se disocia de su sitio de unión específico está inversamente relacionada con BP (PMOD technology, 2022).

En situaciones donde los datos de la curva de tiempo-actividad se ajustan bien a un modelo de un solo compartimento, las ecuaciones (5) y (6), que describen el comportamiento de los compartimentos libre y específicamente unido, se simplifican a una única ecuación 8.

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - K_{2a} C_t(t) \quad (8)$$

La ecuación expone cómo la concentración total del trazador, $C_t(t)$, en el tejido varía con el tiempo, basándose en la concentración en plasma, $C_p(t)$, y la propia concentración total en el tejido, $C_t(t)$. Se utiliza una constante de tasa aparente, k_{2a} , para describir la transferencia del trazador desde el compartimento específico hacia el plasma.

Entonces esta ecuación representa adecuadamente la cinética del trazador, el volumen de distribución total V_t calculado a partir de esta debe ser igual al derivado de las ecuaciones (5) y (6). Esto se expresa en la ecuación (9), relacionando el volumen de distribución con K_1 , k_2 , y el potencial de unión BP .

$$\frac{K_1}{K_{2a}} = \left(\frac{K_1}{k_2} \right) * (1 + BP) \quad (9)$$

A partir de las ecuaciones (4), (7), (8), y (9), se puede derivar una nueva expresión que modela la concentración del trazador en el tejido en función del tiempo, ajustada por los parámetros R_1 , k_2 , y BP . Esta nueva ecuación simplifica el modelo original que contenía cuatro parámetros a uno con solo tres parámetros: R_1 , k_2 , y BP .

$$C_{model}(t) = R_1 C_t'(t) + \left[k_2 - \frac{R_1 k_2}{1 + BP_{ND}} \right] C_t'(t) * e^{-k_2 t / (1 + BP_{ND})} \quad (10)$$

Esta ecuación representa el modelo simplificado para la concentración del trazador en el tejido en función del tiempo t , considerando los parámetros ajustados para la dinámica del trazador en el contexto de un modelo de compartimento de tejido de referencia (PMOD technology 2022) (Lammertsma, Hume 1996)

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. *Síntesis y control de calidad del ¹⁸F-PSMA-1007*

3.1.1. *Síntesis del ¹⁸F-PSMA-1007 mediante sustitución directa en IBA SYTHERA+*

3.1.1.1. *Reactivos e insumos utilizados en la síntesis del ¹⁸F-PSMA-1007 mediante sustitución directa en IBA SYTHERA+*

Para el proceso de síntesis radiomarcada, se utilizó una variedad de materiales e insumos especializados. Entre estos, contamos con un vial que alberga 6 ml de etanol al 25%, empleado tanto como solvente como desinfectante. Adicionalmente, se dispone de otro vial con 33 ml de etanol al 5%, que cumple una función similar al anterior, pero está destinado para usos que requieren una concentración menos potente.

También en herramientas para la purificación del flúor-18, se incluyen columnas de intercambio iónico y fase reversa. La columna Quaternary MethylAmine (QMA), específica para el intercambio aniónico, se encarga de eliminar aniones, mientras que la columna C-18, basada en sílice de fase reversa, se utiliza para purificar compuestos orgánicos. Además, la columna SCX, destinada al intercambio catiónico, juega un papel crucial en la eliminación de cationes, asegurando una purificación efectiva del flúor-18.

Para garantizar la esterilidad y la eliminación de partículas indeseadas en la solución final, se emplean filtros de 0.22 micras. Estos filtros son esenciales para mantener la calidad y seguridad de las preparaciones radiomarcadas. Otro componente crucial es un vial estéril y apirógeno de 20 ml, preparado con 8 ml de solución salina y 2 ml de ascorbato de sodio diluido en buffer fosfato. La solución salina, una solución de cloruro de sodio al 0.9%, se utiliza para diluir, mientras que el ascorbato de sodio actúa como antioxidante para prevenir la degradación del compuesto radiomarcado, manteniendo el pH estable y protegiendo la integridad del trazador.

Finalmente, el proceso se beneficia del uso de un sistema IFP (Integrated Fluidic Process), que automatiza la síntesis radiomarcada. Este sistema no solo optimiza el proceso, sino que también minimiza el riesgo de errores humanos, asegurando resultados consistentes y de alta calidad en la preparación de compuestos radiomarcados.

3.1.1.2. Configuración de la síntesis ^{18}F -PSMA-1007 mediante sustitución directa en IBA SYTHERA+

Las columnas se activaron según el siguiente procedimiento:

Para las columnas QMA y SCX, se utilizó un volumen de 5 ml de agua de calidad inyectable (Agua esterilizada y apirógena apta para inyección) y se añadió una cantidad suficiente de aire para asegurar la activación adecuada. En el caso de la columna C-18, se emplearon 2 ml de etanol absoluto (Etanol sin diluir) y 10 ml de agua de calidad inyectable, complementados igualmente con una cantidad suficiente de aire.



Ilustración 3-1: Procedimiento para preparación de columnas

Realizado por: Muñoz, J., 2024

La preparación del Panel de Flujo de Procesos (IFP) se detalla a continuación, con la disposición de los viales y las columnas según la ilustración 3-2.

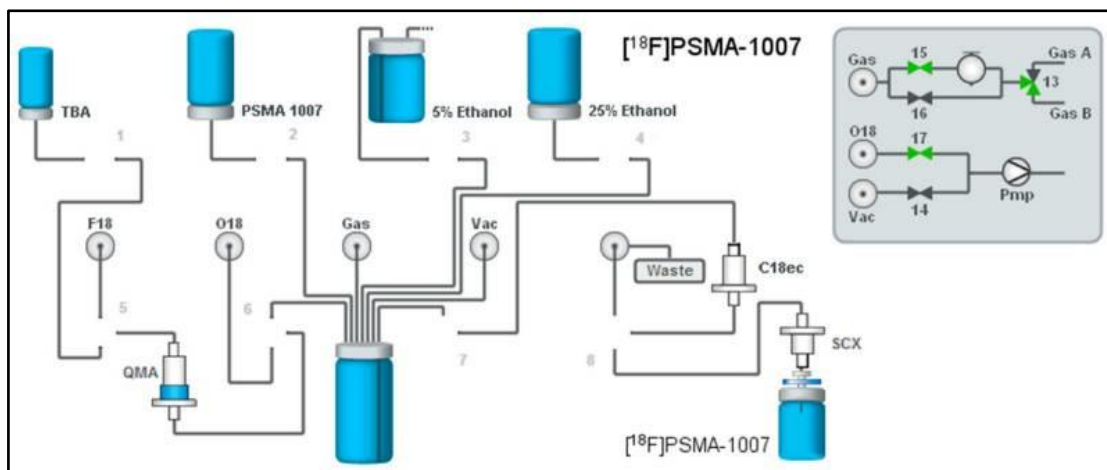
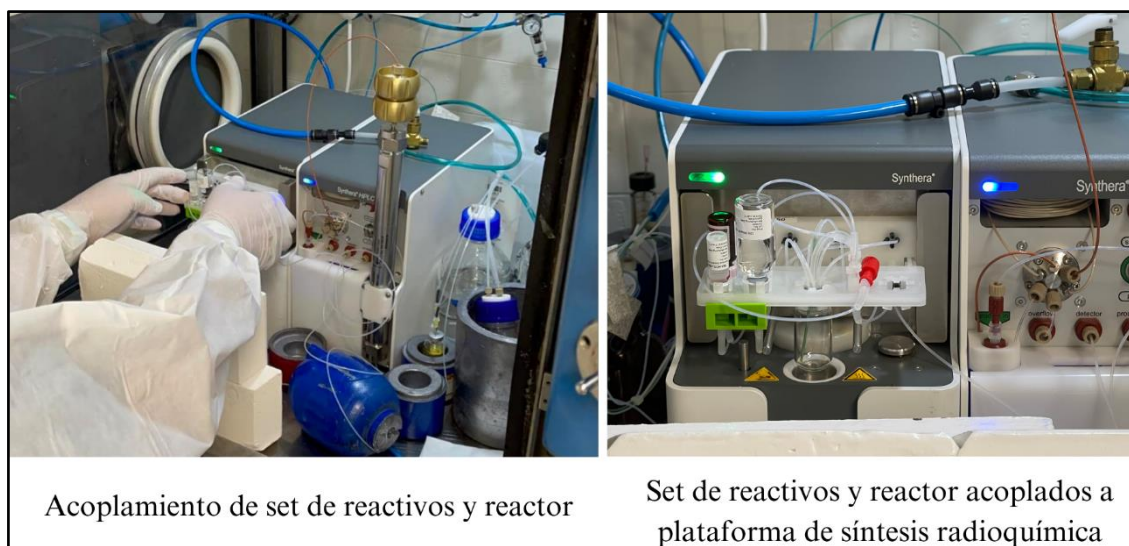


Ilustración 3-2: Diagrama del panel de flujo de procesos (IFP)

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Inicialmente, el vial TBA se ubicó en la posición 1, específicamente en la parte frontal izquierda del panel. Seguidamente, en la posición 2, situada en la parte trasera izquierda, se colocó el vial que contenía el precursor diesel en DMSO. Es importante destacar que la posición 3, ubicada en la parte trasera derecha, se mantuvo vacía; esta posición se conectó directamente a la línea que dirigía hacia el frasco de etanol al 5%, el cual se situó estratégicamente encima del módulo. Además, en la posición 4, localizada en la parte delantera derecha, se dispuso un vial con una solución de etanol al 25%. En cuanto a las columnas, la QMA se colocó en una posición frontal, la C18 en una posición trasera, y la SCX se conectó a la línea de transferencia, asegurando así una organización eficiente y funcional del Panel de Flujo de Procesos.



Acoplamiento de set de reactivos y reactor

Set de reactivos y reactor acoplados a plataforma de síntesis radioquímica

Ilustración 3-3: Set de reactivos en módulo de Síntesis Synthera +

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.1.1.3. Descripción del proceso de síntesis 18F-PSMA-1007 mediante sustitución directa en IBA SYTHERA+

El proceso inició con la transferencia de agua marcada con [18F]H₂O desde el ciclotrón, la cual fue dirigida a través de la columna QMA. En esta etapa inicial, el isótopo radiactivo 18F quedó atrapado en la columna, mientras que el agua marcada con [18O]H₂O fue desviada hacia un recipiente destinado para su recuperación. Seguidamente, se eluyó el 18F atrapado utilizando 600 µl de una solución acuosa de TBAHCO₃ al 0,075 M. Esta solución se dirigió hacia el recipiente de reacción empleando un sistema de vacío para su traslado.

Para eliminar cualquier traza de humedad, se aplicó un flujo de helio al recipiente de reacción, manteniendo simultáneamente un vacío en la salida. Este proceso de secado se realizó a una temperatura elevada para garantizar su eficacia. Una vez seco el recipiente, se añadió 1,0 mg del precursor disuelto en 1,5 ml de DMSO. La mezcla se calentó a 85 °C durante 10 minutos para facilitar la reacción.

La purificación inicial de la mezcla reactiva involucró su dilución en 4 ml de solución de etanol al 5% y su paso a través del cartucho C18, dirigiéndose posteriormente hacia el frasco de residuos para ayudar a eliminar impurezas. El cartucho C18 se lavó con cuatro porciones de 5 ml de etanol al 5%, seguido de una porción de 3 ml de etanol al 25%, asegurando así la eliminación de residuos. Estas soluciones de lavado se desecharon en el contenedor de residuos.

Finalmente, el producto radiactivo se eluyó con 5 ml de etanol al 25% hacia un vial final, el cual ya contenía una solución de cloruro de sodio/ascorbato de sodio para estabilizar el compuesto. Este último paso incluyó el paso del producto a través de un cartucho SCX y un filtro estéril Millex-Cathivex GV de 0,22 µm, completando así el proceso.

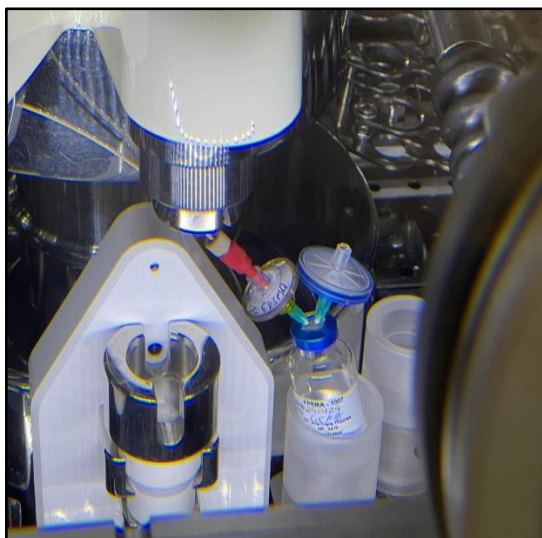


Ilustración 3-4: Elución final (^{18}F -PSMA-1007) obtenida después de síntesis

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.1.2. *Control de calidad del 18F-PSMA-1007*

3.1.2.1. *Controles de Calidad Físico–Químicos*

Se comenzó revisando el aspecto de la solución. Este debía ser límpido, transparente e incoloro, lo cual fue evaluado mediante una inspección visual. En cuanto al pH, se determinó que el rango aceptable era de 4,5 a 8,5, utilizando para ello tiras reactivas.

En lo referente a la pureza radioquímica, se exigía que esta fuera mayor al 90%, evaluación que se llevó a cabo utilizando dos métodos distintos. El primero, la Cromatografía en Papel, se realizó empleando acetonitrilo 60/40 (V/V) como fase móvil y papel TLC Silicagel en soporte de aluminio como fase estacionaria, utilizando un radiocromatógrafo Lab Logic para la detección. El segundo método, la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), implicó el uso de una solución madre para PSMA como fase móvil y una columna C-18 como fase estacionaria, utilizando un HPLC Shimadzu para identificar el pico característico de PSMA entre los 16 y 17 minutos, asegurándose de que las impurezas no superaran el 10%.

La identidad radionuclídica fue otro control clave, con la vida media del radioisótopo requerida en el rango de 105 a 115 minutos. Esta medida se verificó mediante la medición de la actividad en dos momentos distintos. Por último, los solventes residuales se evaluaron por Cromatografía

Gaseosa, empleando un cromatógrafo de gases DANI, con límites establecidos para el etanol de 90000 ppm.

3.1.2.2. Integridad de membrana de filtro

Se realizó la prueba del punto de burbuja pasando 10 ml de agua y luego aire a través del filtro utilizado para verificar que no haya roturas. El cumplimiento se verificó según las especificaciones del fabricante.

3.1.2.3. Controles Microbiológicos

Para verificar la esterilidad, se introdujo 0,5 µl del radiofármaco en medios de cultivo seleccionados por su adecuación para el crecimiento tanto de bacterias como de hongos, específicamente tioglicolato en medio fluido y caldo caseína de soya. Estos cultivos se incubaron para facilitar el desarrollo de cualquier microorganismo presente. La eficacia del proceso se comprobó mediante la realización de verificaciones de crecimiento a los 5 y 14 días después de la inoculación, buscando cualquier indicio de contaminación.

En cuanto a la detección de pirógenos, se empleó la prueba de LAL (Limulus Amebocyte Lysate) para medir la concentración de endotoxinas. Se estableció un límite aceptable de endotoxina basado en la fórmula K/M, donde K representa la dosis pirogénica umbral de endotoxina por kilogramo de peso corporal y M la dosis máxima recomendada del producto por kilogramo de peso corporal para administración parenteral. Se especificó que K era de 5 Unidades Endotoxinas (UE)/kg, estableciendo así un criterio cuantitativo para la aceptación o rechazo del radiofármaco basado en su seguridad en términos de contenido de pirógenos.

3.2. *Protocolos de adquisición de imágenes PET-MR y PET-CT*

3.2.1. *Equipos utilizados para adquisición PET-MR y PET-CT*

El sistema PET/MR utilizado fue el Signa de GE Healthcare, que combina un Resonador Magnético de 3T con un sistema PET con tecnología Time-of-Flight (TOF), caracterizado por un anillo detector de PET de 62 cm de diámetro, proporcionando un campo de visión transaxial de 60 cm y axial de 25 cm. Las bobinas de gradiente del RM tienen una amplitud máxima de 45 mT/m y una tasa de cambio máxima de 200 T/m/s, mientras que los detectores PET utilizan cristales LYSO acoplados a SiPM, ofreciendo un rendimiento TOF inferior a 400 ps.

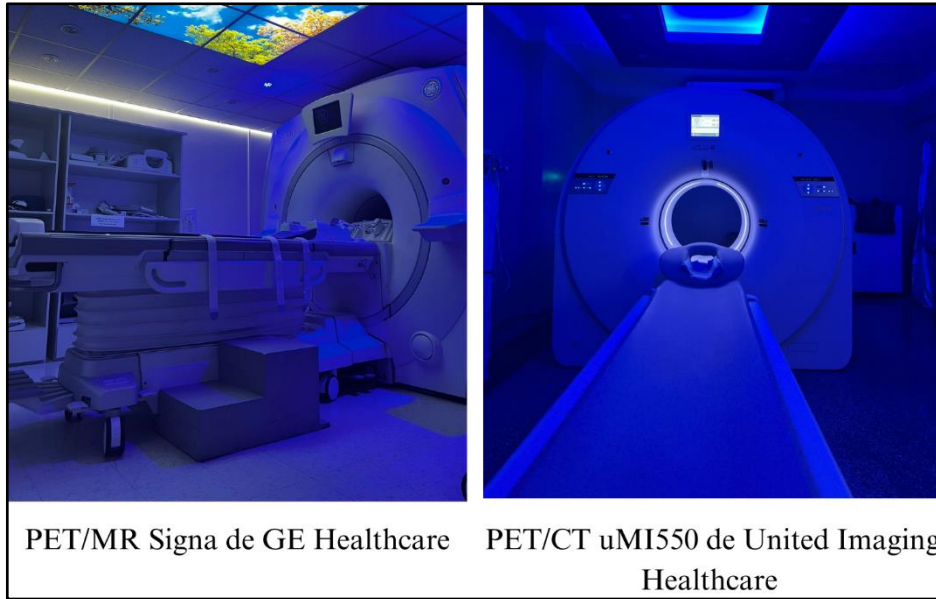


Ilustración 3-5: Equipos PET híbridos utilizados para adquisiciones dinámicas

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Por otro lado, el sistema PET/CT uMI550 de United Imaging Healthcare integra un escáner CT de 80 cortes con un escáner PET que emplea cristales LYSO. Los bloques detectores del PET, compuestos por matrices de 7×6 cristales LYSO acoplados a SiPM de SensL, conforman módulos que cubren un campo de visión axial de 24 cm, con 22 módulos electrónicos montados en 84 anillos de cristal, proporcionando un diámetro de 722 mm y un FOV transversal de 700 mm.

3.2.2. *Protocolo de adquisición dinámica con 18F-PSMA-1007 para pacientes en equipo PET-MR y PET-CT*

3.2.2.1. *Preparación de paciente y actividad de 18F-PSMA-1007 a administrar*

Se inició el proceso trasladando a los pacientes a la sala de cuarto caliente, donde se procedió a pesarlos y a medir su estatura. Estos datos se emplearon para calcular la dosis adecuada de actividad que se debe administrar al paciente, utilizando la siguiente fórmula:

$$Act = w(kg) * 0.55 \frac{mCi}{kg} \quad (11)$$

Además, estos datos se tomaron en consideración para el barrido del scout y la modulación de los datos de adquisición en los equipos.

La actividad del radiofármaco 18F-PSMA-1007 fue previamente fraccionada en el cuarto caliente del departamento de PET, mediante un fraccionador BIODIX. Posteriormente, se midió en un activímetro CII modelo CRC-55t PET.



Ilustración 3-6: Fraccionador BIODEx. Junto a un activímetro CII.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.2.2.2. Protocolo adquisición dinámica

Los pacientes fueron sometidos a una exploración PET dinámica durante 45 minutos en modo lista, enfocando el campo de visión en el área pélvica con los brazos posicionados hacia abajo. Este procedimiento se llevó a cabo utilizando un escáner PET-MR Signa de GE Healthcare o un PET/CT uMI550, según el tipo de examen asignado a cada paciente véase en la tabla 5. Posteriormente, se realizó un escaneo de cuerpo entero con propósitos clínicos.

Para la exploración PET, se administró una inyección en bolo intravenosa de ^{18}F -PSMA-1007 (dosis media de 4.53 mCi, con un rango de 3.75 a 5.34 mCi), seguida por un enjuague con 20 mL de solución salina. Este procedimiento se efectuó bajo cámara donde la administración del radiofármaco se realizó una vez iniciada la adquisición PET.

Los datos de la adquisición PET dinámica durante 45 minutos en modo lista se reconstruyeron según la siguiente tabla.

Tabla 3-1: Frames utilizados para reconstrucción de datos de adquisición dinámica.

Fase	Numero de frame	Tiempo por frame (s)	Tiempo por fase (s)
1	20	5	100
2	6	10	60
3	3	60	180
4	4	300	1200
5	2	600	1200

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.2.2.3. Configuraciones de adquisición dinámica para el PET-MR

Para la adquisición PET-MR Se colocaron las bobinas de radiofrecuencia de cuerpo completo, abarcando tórax, abdomen, pelvis, y adicionalmente, la bobina específica para cabeza y cuello. Durante la sesión de PET de 45 minutos, se realizó simultáneamente una secuencia multiparamétrica focalizada en la próstata. Se emplearon secuencias fast recovery fast spin echo (FRFSE) T2 de alta resolución en orientación sagital para localizar precisamente la pelvis. Una vez obtenida una clara visualización de la próstata, se procedió con una secuencia axial, angulada en relación con la uretra, para abarcar toda la anatomía prostática, incluyendo las vesículas seminales.

Este protocolo se complementó con secuencias de difusión y coronal, todas dirigidas específicamente a la próstata. Finalizada la adquisición dinámica en la zona de interés, se llevó a cabo la adquisición de imágenes de cuerpo completo.

The image shows a software interface for configuring a PET scan. On the left, under the heading "Select the desired PET Scan Type.", there are several settings:

- VPFX Mode:** On (selected), Off
- VIP Mode:** Off, Record, Replay
- Scan Type:** Static, Gated, Dynamic (selected), Q.Static
- Gating Mode:** Cardiac, Respiratory
- Cardiac State:** Stress (selected), Rest, Off

 Below these settings, it says "Tipo de escaneo seleccionado (dinamico)".

 On the right, there is a table titled "Task Series Data" with columns for "Task", "Status", "Description", and "Time". The table lists several tasks:

- Whole Body Localizer (Status: unchecked, Description: Localizador Prostata, Time: 00:31)
- InRx PET Dinamico** (Status: checked, Description: PET Dinamico, Time: 45:42)
- Ax DWI:All b10-800-1... (Status: unchecked, Description: Ax DWI:All b10-800-1..., Time: 03:14)
- PET LOCALIZADO (Status: unchecked, Description: PET LOCALIZADO, Time: 09:36)
- PET Task (Status: unchecked, Description: PET Task, Time: 20:00)
- Ax FOCUS DWI (Status: unchecked, Description: Ax FOCUS DWI, Time: 04:42)
- Ax LAVA Dyn (6 sec) (Status: unchecked, Description: Ax LAVA Dyn (6 sec), Time: 06:12)
- T2MAP optimizado (Status: unchecked, Description: T2MAP optimizado, Time: 06:28)

 Below the table, it says "Secuencia de adquisicion dinamica y secuencias MR multiparametricas".

Ilustración 3-7: Configuraciones para adquisición dinámica en PET-RM

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Los datos PET se procesaron utilizando el algoritmo de reconstrucción VPFX, que aplicó 2 iteraciones y 28 subconjuntos en una matriz de 256×256 . Para mejorar la resolución espacial y reducir el ruido, se empleó un filtro gaussiano con un ancho de banda de 5 mm. Se llevaron a cabo correcciones por decaimiento radiactivo, dispersión y atenuación, utilizando secuencias de resonancia magnética (RM) basadas en Dixon.

DFOV (cm)	R/L Center (mm)	A/P Center (mm)	Recon Type	Matrix Size	Recon Option
30.0	R0.0	A41.7	VPFX-S 6.7 mm 28/2	256	MAC
30.0	R0.0	A41.7	VPFX-S 6.7 mm 28/2	256	MAC

Ilustración 3-8: Configuración de datos de reconstrucción para datos PET dinámico

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.2.2.4. Configuraciones de adquisición dinámica para el PET-CT

Para la adquisición de imágenes con PET/CT, el procedimiento comenzó con un scout de cuerpo entero para localizar la pelvis y ajustar la posición de la camilla de manera que el Campo de Visión (FOV) se centrara en la pelvis. A continuación, se realizó una tomografía computarizada (CT) enfocada en esta región, utilizando los siguientes parámetros: un voltaje de tubo de 120 kV, una corriente de tubo ajustable con un promedio de 306 mA, un pitch de 1.2250, un tiempo de rotación de 0.6 segundos, un campo de visión de 0.55 mm, y un tamaño de corte de 80 mm, como se muestra en la ilustración 21. Luego, se llevó a cabo una adquisición dinámica PET de 45 minutos centrada en la zona pélvica. Tras completar esta fase, se realizó una tomografía de cuerpo entero, seguida por una adquisición PET de cuerpo completo, con una duración de 2 minutos por cada posición de la camilla.

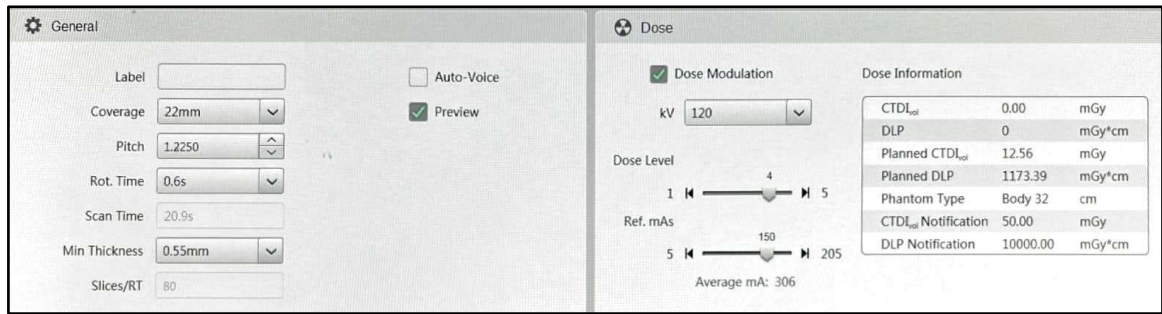


Ilustración 3-9: Configuración de adquisición para CT

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Los datos PET fueron reconstruidos utilizando el algoritmo HYPER iterativo, ajustado para realizar 2 iteraciones dentro de una matriz de reconstrucción de 192×192 . Se estableció un grosor de corte de 2.580 y una intensidad de regulación de 0.70, junto con un campo de visión (FOV) de 600 mm. Para mejorar la resolución espacial y minimizar el ruido, se aplicó un filtro gaussiano con un ancho de banda de 3 mm. Adicionalmente, se llevaron a cabo correcciones estándar para compensar el decaimiento radiactivo, la dispersión y la atenuación, asegurando así la precisión y la calidad de las imágenes reconstruidas.

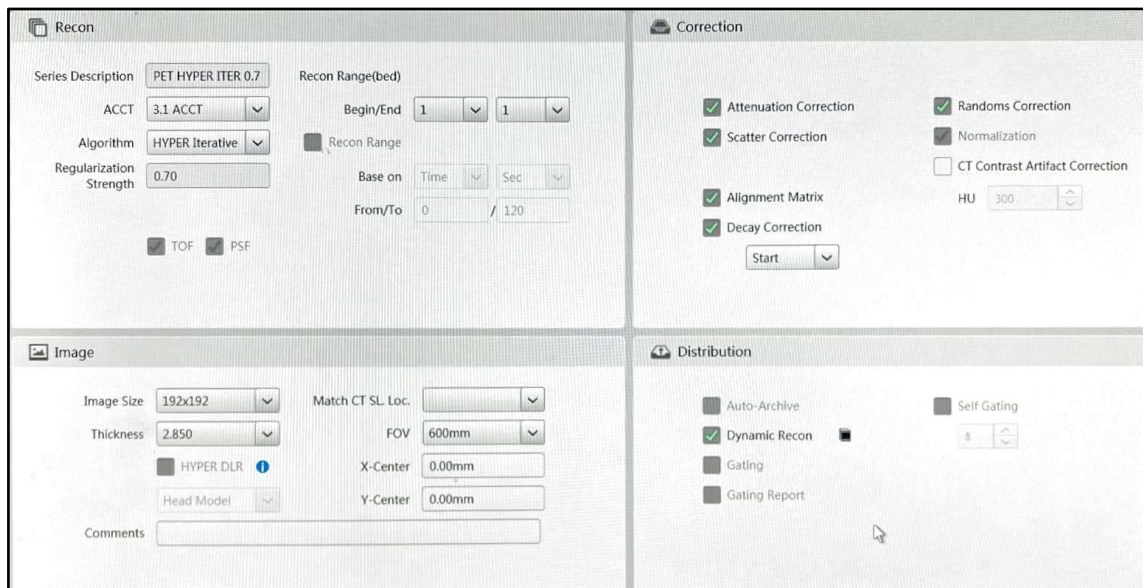


Ilustración 3-10: Configuraciones de adquisición, reconstrucción y corrección de datos PET

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.3. Metodología Pacientes

Se trabajó inicialmente con un grupo de 10 pacientes, con edades comprendidas entre los 57 y 86 años (mediana de 73 años). De este grupo, se seleccionaron 6 pacientes para participar en la investigación, basándose en criterios específicos de inclusión, mientras que 4 fueron excluidos

tras una evaluación detallada según los criterios de exclusión establecidos a continuación. Además, Se consideró el nivel de PSA (antígeno prostático específico) como un factor adicional en la selección de pacientes, con una mediana de 7.91 ng/mL (rango: 5.6 a 61.97 ng/mL), para identificar aquellos con mayor probabilidad de recaída o progresión de la enfermedad

Tabla 3-2: Características generales de pacientes incluidos en el estudio.

PACIENTE	EDAD (años)	Estatura (cm)	PESO (kg)	PSA (ng/ml)	Gleason score	Actividad inyectada (mCi)	ESTUDIO
1	85	168	75	61.97	NA	5.34	PET/MR
2	68	165	130	1.82	7 (4+3)	4.94	PET/TC
3	82	177	93	5.6	7 (4+3)	4.75	PET/MR
4	78	172	83	10.03	7 (4+3)	4.18	PET/TC
5	63	178	78	14	7 (4+3)	4.12	PET/TC
6	86	171	70	3.93	9 (5+4)	3.75	PET/TC

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.3.1. *Criterios de inclusión:*

- Diagnóstico de Recaída Local: Se incluyeron pacientes que mostraron signos de posible recaída local del cáncer de próstata, diagnosticada a partir de la sobre-expresión patológica de receptores de PSMA en la glándula prostática o en el lecho quirúrgico post-prostatectomía. Este criterio asegura la selección de casos con relevancia clínica directa para el objetivo del estudio.
- Evidencia de Metástasis: Se consideraron aptos para el estudio aquellos pacientes con evidencia de metástasis ósea o ganglionar pelviana, confirmada mediante estudios PET/CT o PET/MRI con F18-PSMA.

3.3.2. *Criterios de Exclusión:*

- Ausencia de Sobreexpresión Local de PSMA en Próstata: Se excluyeron pacientes que no presentaban sobre-expresión patológica de receptores de PSMA localizada en la próstata o en quirúrgico post-prostatectomía
- Ausencia de Metástasis o Metástasis Irrelevantes: Pacientes sin evidencia de metástasis ósea o metástasis ganglionar pélvica o enfermedades metastásicas no relacionadas con el cáncer de próstata, así como aquellas cuyas lesiones metastásicas estuviesen fuera del

área pélvica, fueron excluidos para homogeneizar el grupo de estudio en términos de carga y localización de la enfermedad.

3.4. Metodología análisis de imágenes y cuantificación con PMOD

Los análisis de las imágenes y adquisiciones se llevaron a cabo una vez que los médicos nucleares, especializados en PET, elaboraron un informe basándose en la historia clínica de los pacientes y los hallazgos obtenidos de los estudios PET. En este informe, proporcionaron un diagnóstico y realizaron una clasificación de lesiones oncológicas según un análisis semicuantitativo a partir del SUV max de cada lesión. Aunque las lesiones identificadas podrían extenderse a áreas del cuerpo como el abdomen y el tórax, este estudio se centró específicamente en aquellas localizadas en la pelvis. Esta delimitación se debe a que, en las adquisiciones dinámicas, se permite el uso de una camilla por el tiempo máximo que dure el estudio dinámico.

Para el análisis cuantitativo de imágenes y el análisis farmacocinético se utilizó el software PMOD de PMOD Technologies LLC, basado en Zúrich, Suiza. Este programa es altamente valorado en el ámbito de la imagenología médica por su robustez en el procesamiento, análisis y cuantificación de imágenes, especialmente en estudios PET para el modelado cinético.

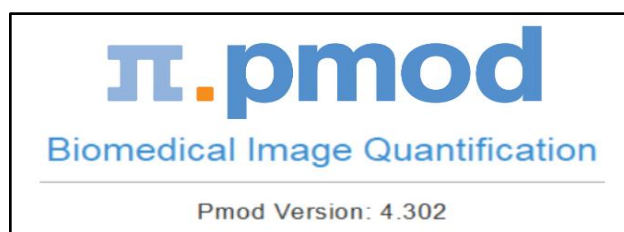


Ilustración 3-11: Software PMOD versión 4.302 de PMOD Technologies LLC

Fuente: PMOD Technologies, 2022

3.4.1. Metodología de identificación y localización de tejidos de interés

Después de revisar los informes de cada paciente, sus respectivas lesiones y clasificaciones, se procedió a identificar estas lesiones en las imágenes de los PET clínicos obtenidos en fases tardías. Esta información se utilizó posteriormente en los exámenes PET dinámicos. Para el análisis, se recurrió a las imágenes de Proyección de Intensidad Máxima (MIP), una técnica de visualización que representa tridimensionalmente los datos de las imágenes, resaltando las áreas de mayor intensidad. En este contexto, dicha intensidad indica una mayor concentración de radiofármaco dentro del volumen, facilitando la identificación y localización de lesiones o tejidos de interés, y,

posteriormente, de tejidos de referencia. También es posible visualizar la entrada del radiofármaco y su distribución desde el sistema sanguíneo hacia la internalización en los tejidos que presentan receptores de PSMA moderados, así como aquellos que muestran una hipercaptación.

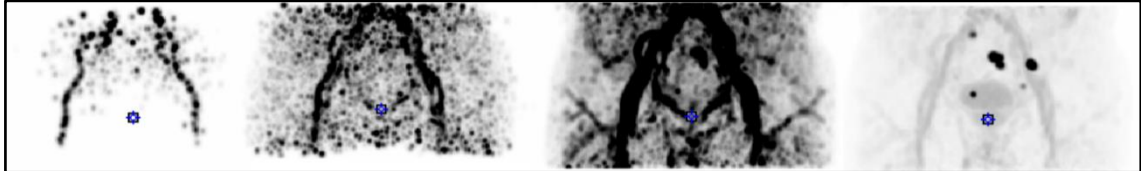


Ilustración 3-12: Imágenes de Proyección de Intensidad Máxima (MIP) de pelvis, donde se identifica volúmenes con hipercaptación del radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007 en los frames 1, 14, 27 y 35. Que corresponde a tiempos de 5s, 70s, 220s y 2740s respectivamente.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Para la identificación de las lesiones, es fundamental no solo disponer de la información sobre los volúmenes de mayor captación del radiofármaco, sino también conocer su ubicación anatómica precisa. A este fin, se empleó el análisis de imágenes fusionadas de cada sistema de diagnóstico con el soporte de médicos nucleares expertos en PET. En particular, para el PET-CT, se realizó una fusión de imágenes de CT y PET, facilitando la identificación de las lesiones. Esto se ve en la ilustración 25, que muestra la anatomía de la pelvis mediante un filtro gris, presentando vistas de cortes tomográficos axiales, sagitales, coronales y de Proyección de Intensidad Máxima (MIP) respectivamente. La fusión de imágenes realiza el comportamiento fisiológico, representado con un filtro azul que indica una concentración moderada del radiofármaco en este caso en Vejiga y próstata principalmente.

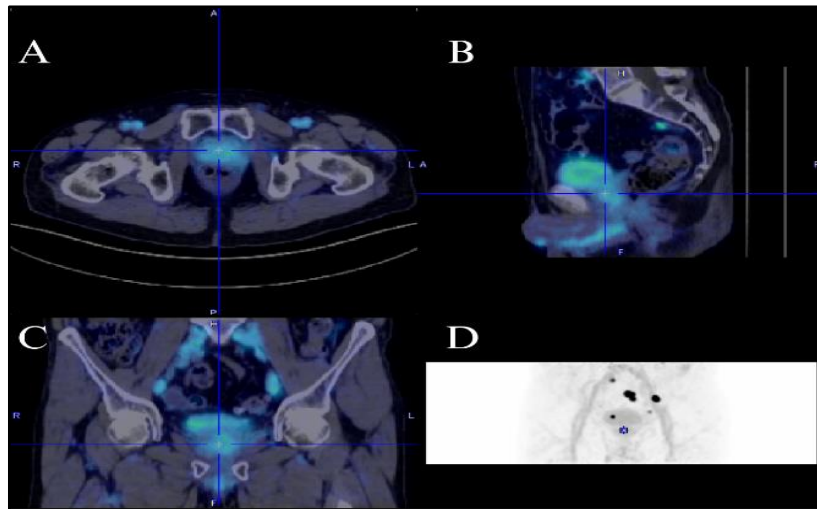


Ilustración 3-13: Fusión de imágenes PET-CT con corte tomográfico
(A) axial, (B) sagital, (C) coronal, (D) MIP.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

De la misma manera, para las imágenes PET-MR se llevó a cabo una fusión de imágenes de MR y PET, facilitando la identificación y localización de los tejidos de interés. Esto se muestra en la ilustración 3-13, donde se muestra la anatomía de la pelvis utilizando un filtro azul. Se presentan vistas de cortes tomográficos axiales, sagitales, coronales y de Proyección de Intensidad Máxima (MIP) respectivamente. La fusión de imágenes subraya el comportamiento fisiológico, crucial para la identificación de lesiones, como se observa en esta imagen.

Se emplea un filtro que varía de verde a rojo, señalando un nivel alto de captación tanto en la vejiga como en la hemiglándula izquierda de la próstata, donde, en este paciente, los médicos diagnosticaron una recaída local.

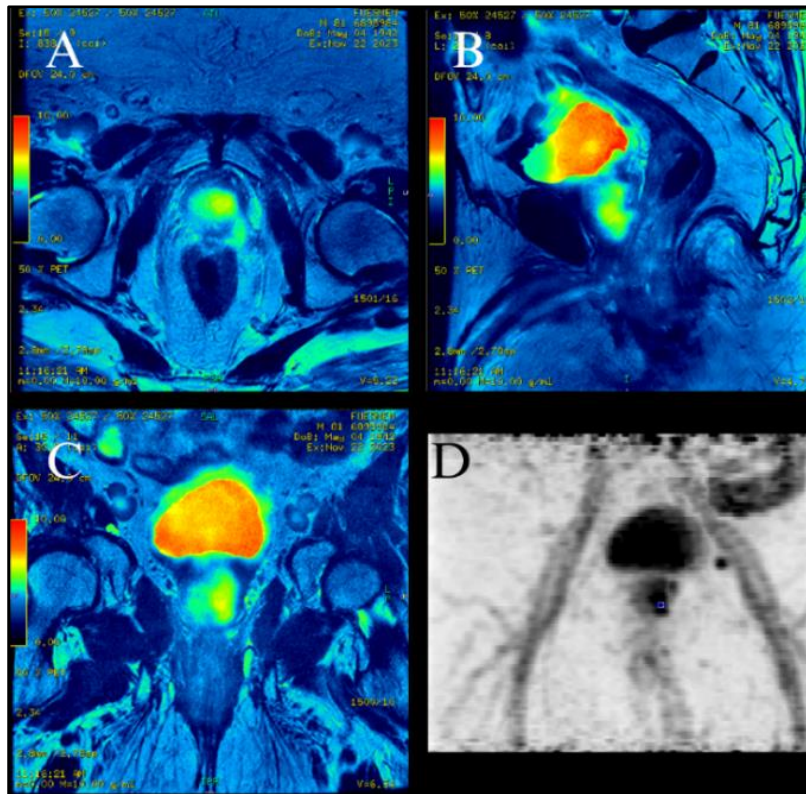


Ilustración 3-14: Fusión de imágenes MR-CT con vista en corte tomográfico (A) axial, (B) sagital, (C) coronal, (D) MIP, donde se visualiza hipercaptación en el lóbulo izquierdo de la próstata.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Para la identificación de lesiones en PET-CT, como se observa en la ilustración 27, se emplea un rango de colores que varía desde un azul intenso hasta el rojo, indicando este último la zona de hipercaptación del radiofármaco en el volumen.

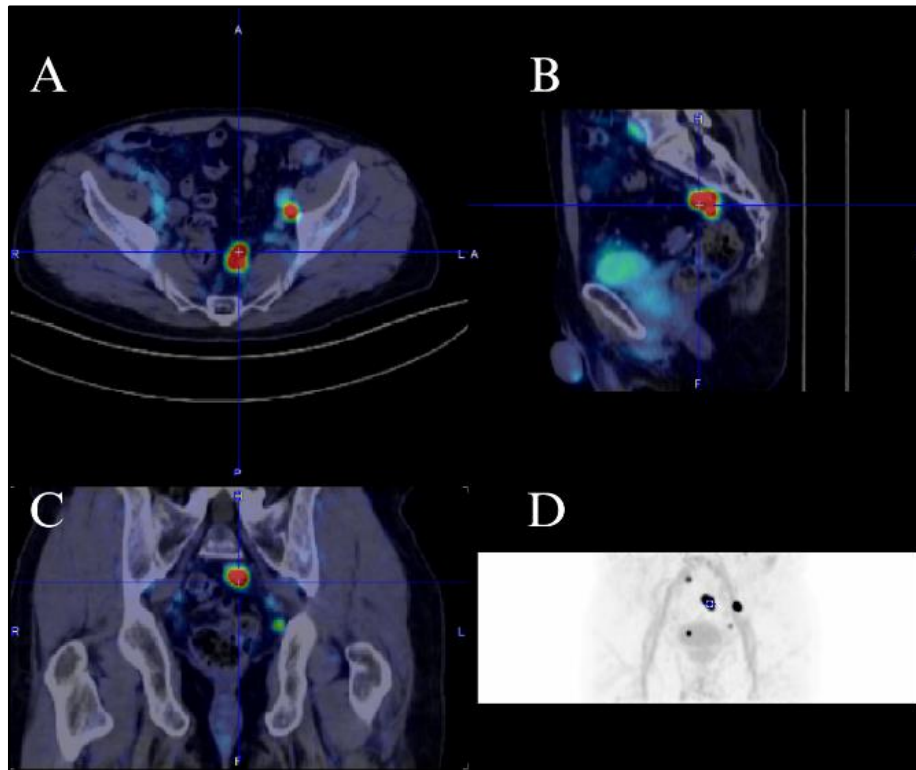


Ilustración 3-15: Fusión de imágenes PET-CT con vista en corte tomográfico (A) axial, (B) sagital, (C) coronal, (D) MIP. Donde se visualiza una lesión con hipercaptación.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.4.2. Metodología de segmentación de VOIs en tejidos de interés.

Se definieron tres Volúmenes de Interés (VOIs) siguiendo procedimientos específicos para cada uno dentro del volumen estudiado:

1. **VOI esférico General:** Diseñado para englobar el volumen de interés completo, a partir del cual se calculó el Valor de Captación Estándar (SUV) promedio.
2. **VOI HCP:** El método de los Píxeles Conectados más Calientes. El método HCP (Hottest Connected Pixels) encuentra un número especificado de píxeles conectados con un promedio máximo.
3. **VOI iso-contorno con umbral:** Se calculan dos valores clave para cada esfera en una región de interés analizada: el valor máximo del vóxel dentro de la esfera (max) y el valor medio del fondo (bkg). Este umbral adaptativo se denomina A50; se calcula promediando el valor máximo del vóxel y el valor medio del fondo (Namías et al 2018).

$$A_{50} = \frac{\max + \text{bkg}}{2} \quad (12)$$

Se utiliza para definir un VOI adaptativo que distingue eficazmente entre la señal de interés y el fondo. Mediante una segmentación semiautomática que aplica este umbral, se obtiene un VOI final que refleja con precisión la región de máxima captación, permitiendo una cuantificación exacta y diferenciada de las áreas de interés en estudios de imagenología (Namías et al 2018).

En la ilustración 28, se observa una lesión correspondiente a metástasis ganglionar en la cual se han dibujado tres VOIs. El VOI esférico se distingue por su color azul, mientras que el VOI que sigue el criterio de SUV máximo se muestra en verde y es el más pequeño de los tres. Por último, el VOI de isocontorno de umbral, que aparece en color celeste, se sitúa más próximo a los bordes de la lesión.

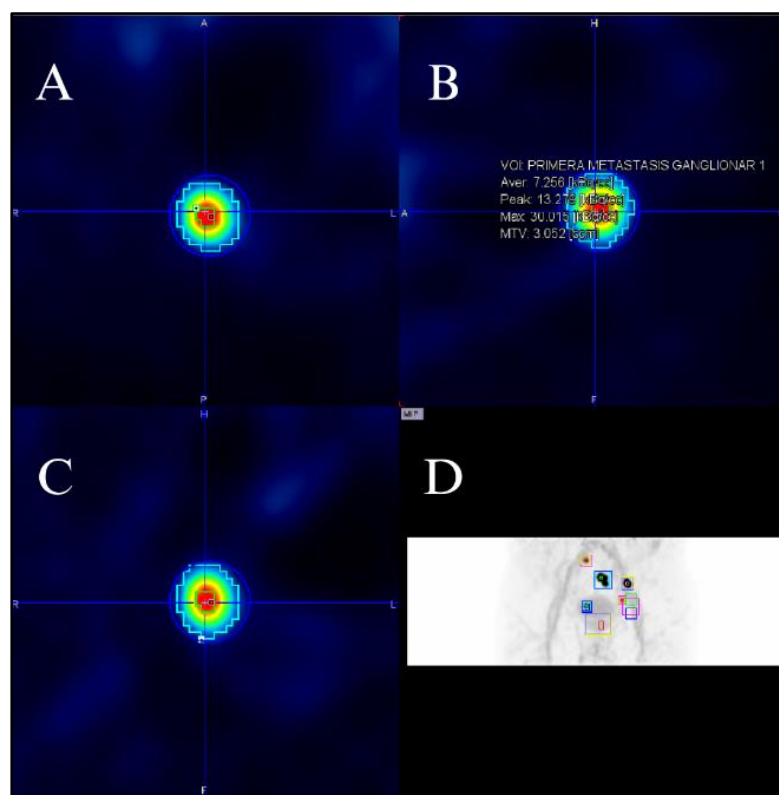


Ilustración 3-16: Lesión correspondiente a metástasis ganglionar en la cual se han dibujado tres VOIs.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Utilizando la misma metodología, se segmentaron también los Volúmenes de Interés (VOIs) para la próstata en aquellos pacientes que no habían sido sometidos a una prostatectomía radical, así como en aquellos que, habiendo sido sometidos a dicha intervención, presentaban un diagnóstico de recidiva local en el lecho quirúrgico.

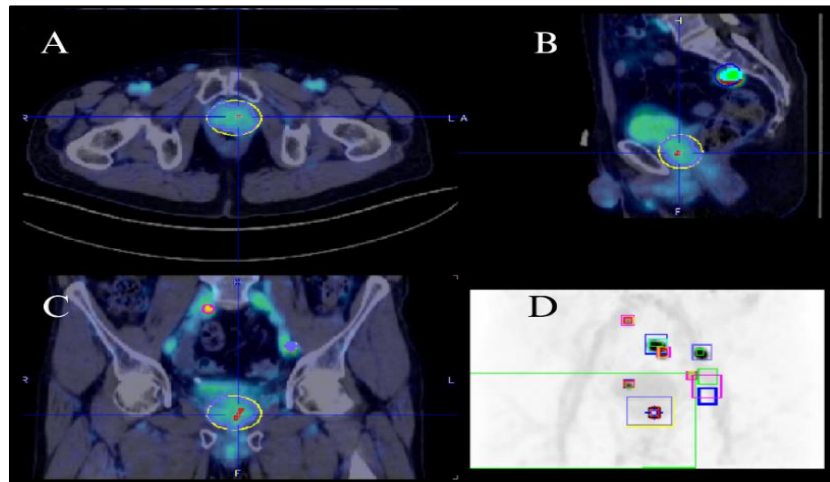


Ilustración 3-17: VOIs de isocontorno de umbral en próstata.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.4.3. Metodología de segmentación de VOIs en tejidos de referencia.

En el Capítulo II, se pone especial énfasis en la necesidad de seleccionar un tejido de referencia adecuado para el modelo compartimental utilizado en la cuantificación. Este tejido debe carecer de receptores de PSMA y presentar homogeneidad. Por estas razones, se escogieron Volúmenes de Interés (VOIs) en el músculo glúteo, ya que cumple con los criterios necesarios para ser considerado como tejido de referencia. Además, para examinar la variabilidad en el modelo compartimental, entonces, se delinearon tres volúmenes de interés (VOIs) de diferentes tamaños: 10 mm, 20 mm y 30 mm. Además de variar en milímetros su localización. Esta estrategia permitió evaluar cómo las variaciones en el tamaño y localización de los VOIs pueden influir en la precisión y la aplicabilidad del modelo compartimental.

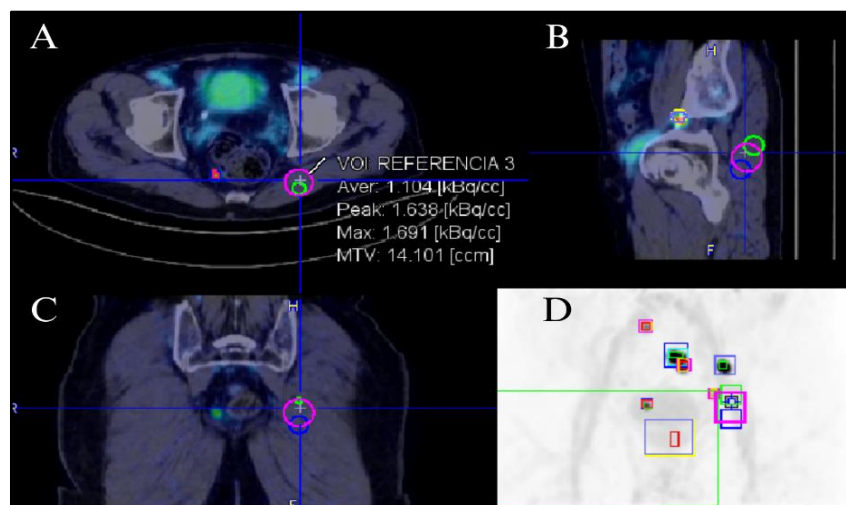


Ilustración 3-18: VOIs de Tejido de referencia

Realizado por: Muñoz, J., 2024

3.4.4. Cuantificación mediante PKIN del análisis cinético de 18F-PSMA-1007

Una vez que se definió los VOIs se carga una serie dinámica y activamos la opción PKIN que permite calcular las TACs (Curvas de Tiempo-Actividad) y transferirlas directamente a la herramienta PKIN.

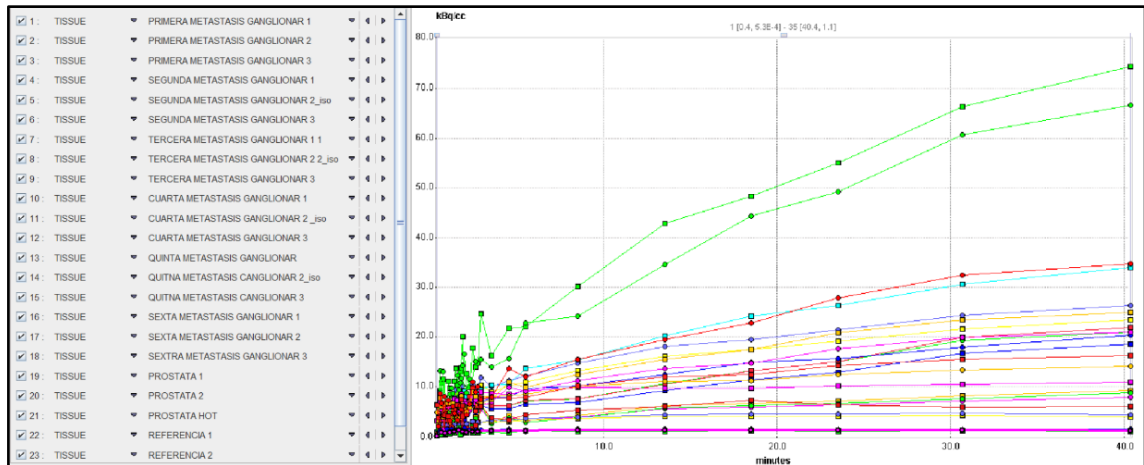


Ilustración 3-19:El área izquierda permite definir el tipo adecuado de las TACs calculadas y seleccionar las regiones que se transferirán.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Se configuró el sistema para transferir el promedio de la señal obtenida de las VOIs. Adicionalmente, se calcula y se transfiere la desviación estándar, lo cual es de utilidad para realizar ajustes ponderados en PKIN. Se aplicó una corrección de decaimiento al radionúclido basada en el tiempo de administración del trazador para garantizar una interpretación precisa de la intensidad de la señal en relación con la concentración del trazador en el momento de la administración. Como se observa en la ilustración 32, el tiempo de semidesintegración del isótopo radioactivo empleado, en este caso el 18F, es de 6586.2 segundos; este dato es fundamental para el cálculo de la corrección de decaimiento del trazador. Además, se registra la fecha y hora específicas de la administración del fármaco al paciente, las cuales son esenciales como punto de referencia para todas las correcciones de decaimiento y son cruciales para el análisis cinético.

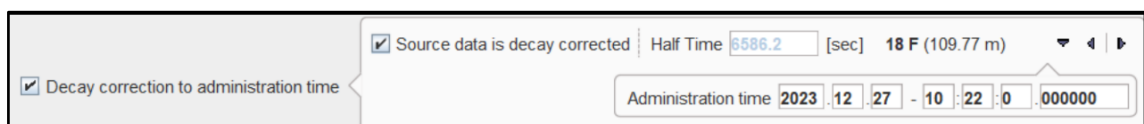


Ilustración 3-20:Ventana de configuración de decaimiento del isotopo 18F según datos de administración.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Se procedió a seleccionar el modelo compartimental que se utilizaría en la cuantificación. Para este propósito, se eligió el modelo Simplificado de Tejido de Referencia (SRTM, por sus siglas en inglés). Se seleccionaron también el tejido de referencia y las regiones de interés pertinentes. Estas configuraciones proporcionan las constantes resultantes del modelo compartimental especificadas en el Capítulo II, detallando sus unidades y el porcentaje de error estándar que surge al ajustar el modelo.

<p>Region: PRIMERA METASTASIS GANGLIONAR 1</p> <p>Reference: REFERENCIA 1</p> <p>Model: Simplified Ref. Tissue SRTM</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Current value</th> <th>Unit</th> <th>% SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> R1</td> <td>0.78</td> <td>1/1</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> k2</td> <td>0.1</td> <td>1/min</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> BPnd</td> <td>1.0</td> <td>1/1</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>Resampling</td> <td>5.0</td> <td>sec</td> <td></td> </tr> <tr> <td>k2'</td> <td>0.128205</td> <td>1/min</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>k2a</td> <td>0.05</td> <td>1/min</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>ChiSquare</td> <td>107.458091</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Current value	Unit	% SE	<input checked="" type="checkbox"/> R1	0.78	1/1	---	<input checked="" type="checkbox"/> k2	0.1	1/min	---	<input checked="" type="checkbox"/> BPnd	1.0	1/1	---	Resampling	5.0	sec		k2'	0.128205	1/min	---	k2a	0.05	1/min	---	ChiSquare	107.458091		
Parameter	Current value	Unit	% SE																														
<input checked="" type="checkbox"/> R1	0.78	1/1	---																														
<input checked="" type="checkbox"/> k2	0.1	1/min	---																														
<input checked="" type="checkbox"/> BPnd	1.0	1/1	---																														
Resampling	5.0	sec																															
k2'	0.128205	1/min	---																														
k2a	0.05	1/min	---																														
ChiSquare	107.458091																																

Ilustración 3-21: Configuraciones para cuantificación, selección de modelo compartimental y sus constantes resultantes del modelo.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Al iniciar el modelo compartimental, se generó la curva correspondiente junto con sus constantes. Sin embargo, se detectó un error estándar %SE notablemente elevado, alcanzando en este un promedio del 30% en cada constante, que incluso aumentaba en ciertos tejidos de interés. Por esta razón, se decidió emplear una herramienta de PKIN, específicamente la simulación de Monte Carlo. Esta técnica se aplica en el modelado cinético para evaluar el error estándar en los valores de los parámetros obtenidos durante el ajuste, considerando que todos los datos de entrada están sujetos a errores de medición y que el modelo podría incluir más parámetros de los que los datos realmente soportan, permitiendo que el efecto de un parámetro pueda ser neutralizado por otro.

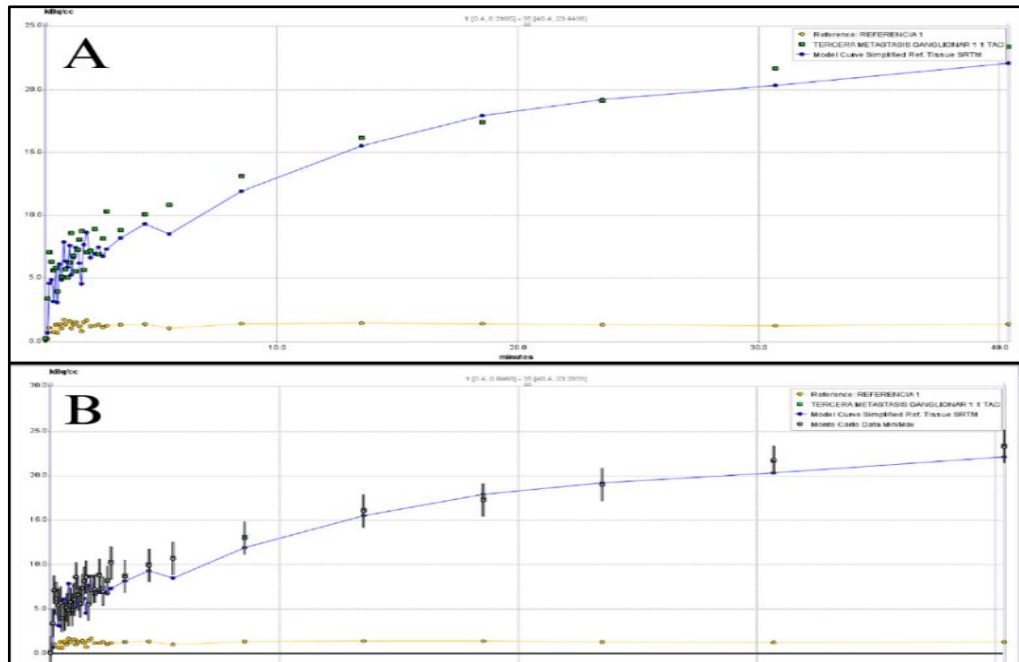


Ilustración 3-22: A) Curva de modelo SRTM de color azul, valores de tejido interés de color verde y curva de tejido de referencia color amarillo. B) Curva de modelo SRTM ajustada con modelación Montecarlo con barras con valores mínimos y máximos alcanzados.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Posteriormente, se ajustó el modelo para incluir ruido gaussiano, estableciendo el número de simulaciones en 10,000. Este proceso se ejecutó en segundo plano con PKIN bloqueado. Una vez finalizado, los valores actualizados de las constantes reflejaron el promedio de los 10,000 resultados, con su desviación estándar representada por el %SE. Se observó que los %SE obtenidos eran notablemente menores. Además, se generó una nueva curva de Monte Carlo, caracterizada por barras verticales cuyos extremos indican los valores mínimos y máximos alcanzados por las curvas con ruido en momentos específicos.

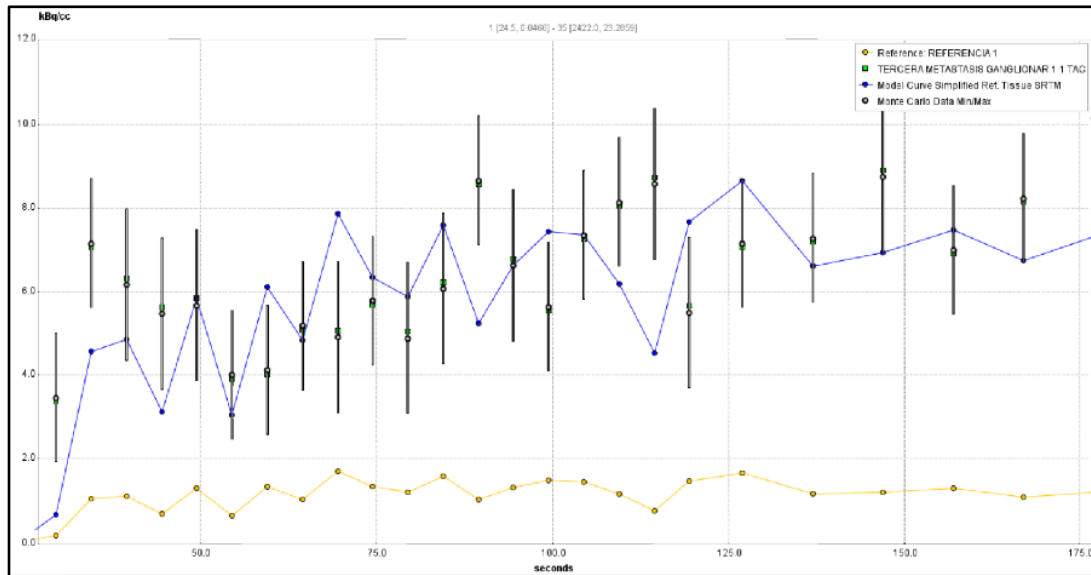


Ilustración 3-23: Inicio ruidoso de la curva del modelo, ajustada mediante simulación de Monte Carlo, muestra barras que no logran ajustarse completamente al modelo.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Es importante mencionar que el elevado nivel de ruido al inicio de todas las TACs contribuyó a que los %SE no fueran extremadamente bajos, manteniéndose en un promedio del 6%. Esto sugiere que las curvas del modelo podrían no ajustarse completamente a los puntos de medición debido a que se utilizan los resultados promedio de los parámetros para el cálculo del modelo como se visualiza en la ilustración 35, lo que puede llevar a distorsiones significativas por la presencia de valores atípicos.

CAPÍTULO IV

4. MARCO DE INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. Análisis de variabilidad de constantes con respecto a condiciones del tejido de

En la ilustración 35 se puede ver de forma detallada cómo el tejido de referencia afecta la variabilidad en los valores de BPnd para metástasis ósea, metástasis ganglionar y recurrencia local, considerando tres diferentes VOI en el musculo del glúteo diámetros (3 cm, 2 cm y 1 cm), permite profundizar en la comprensión de la dinámica de la afinidad del trazador y su interpretación en el contexto de estudios PET. A continuación, se presenta un análisis comparativo focalizado en estas tres regiones de interés:

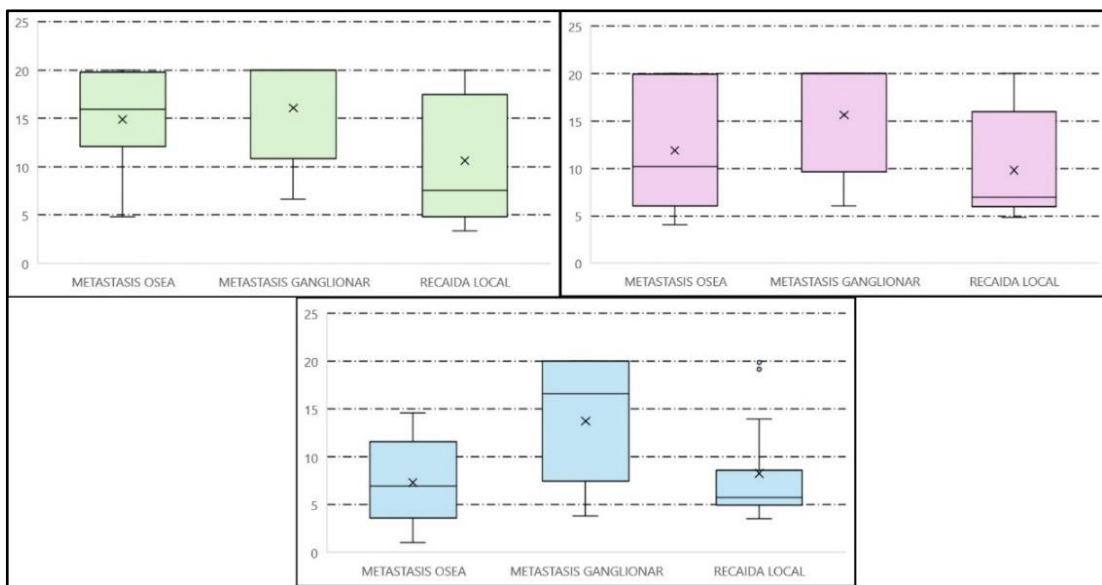


Ilustración 4-1: Diferencia grafica de cajas y bigotes que muestra la variabilidad de constante BPnd según el tejido de referencia.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Se observa que la variabilidad de los valores de BPnd en todos los tejidos de interés es influenciada por la elección del tejido de referencia. De manera particular, las metástasis óseas presentan la mayor variabilidad, la cual es notablemente afectada por las condiciones del tejido de referencia seleccionado.

Por ejemplo, al usar un tejido de referencia de diámetro de 3 cm de profundidad, se tienden a obtener valores de BPnd más altos. Sin embargo, al reducir el diámetro tejido de referencia a 2 cm, la variabilidad aumenta significativamente, y tanto la mediana como el promedio de los

valores de BPnd disminuyen. Con un tejido de referencia de diámetro de 1 cm, se observa un comportamiento más uniforme, donde la mediana y el promedio se acercan, y la variabilidad disminuye, situándose en rangos más bajos de valores de BPnd. Esto podría atribuirse a las diferencias en la perfusión y la actividad metabólica entre el tejido óseo y el tejido de referencia, debido a las características intrínsecas del tejido óseo.

Por otro lado, el tejido ganglionar muestra la menor variabilidad en los valores de BPnd, manteniendo una variabilidad y promedios similares cuando se utilizan tejidos de referencia de diámetro 3 cm y 2 cm. Sin embargo, al ajustar el tejido de referencia a 1 cm, la variabilidad aumenta ligeramente, y tanto la mediana como el promedio tienden a disminuir. Esto sugiere una menor sensibilidad de las metástasis ganglionares a cambios en el diámetro y profundidad del tejido de referencia comparado con las metástasis óseas.

En el caso de la recurrencia local, se aprecia similar a la observada en las metástasis ganglionares para los tejidos de referencia a 3 cm y 2 cm de profundidad. No obstante, al emplear un tejido de referencia a 1 cm, la variabilidad en la recurrencia local disminuye de manera notable, y tanto la mediana como el promedio experimentan un decremento. Además, se puede notar la presencia de valores atípicos elevados en los valores de BPnd, lo que podría indicar áreas de alta actividad metabólica o afinidad por el trazador.

4.2. Análisis de curvas semicuantitativas de SUV promedio de los tejidos de interés y tejido de referencia

Se inició con un análisis de las curvas TAC semicuantitativas de SUV promedio de cada región de interés como se puede ver en la ilustración 37. Estas curvas muestran la evolución de la captación del trazador en cada tejido de interés, enfocándose específicamente en las metástasis ganglionares, metástasis óseas, recaída local y tejido normal de próstata.

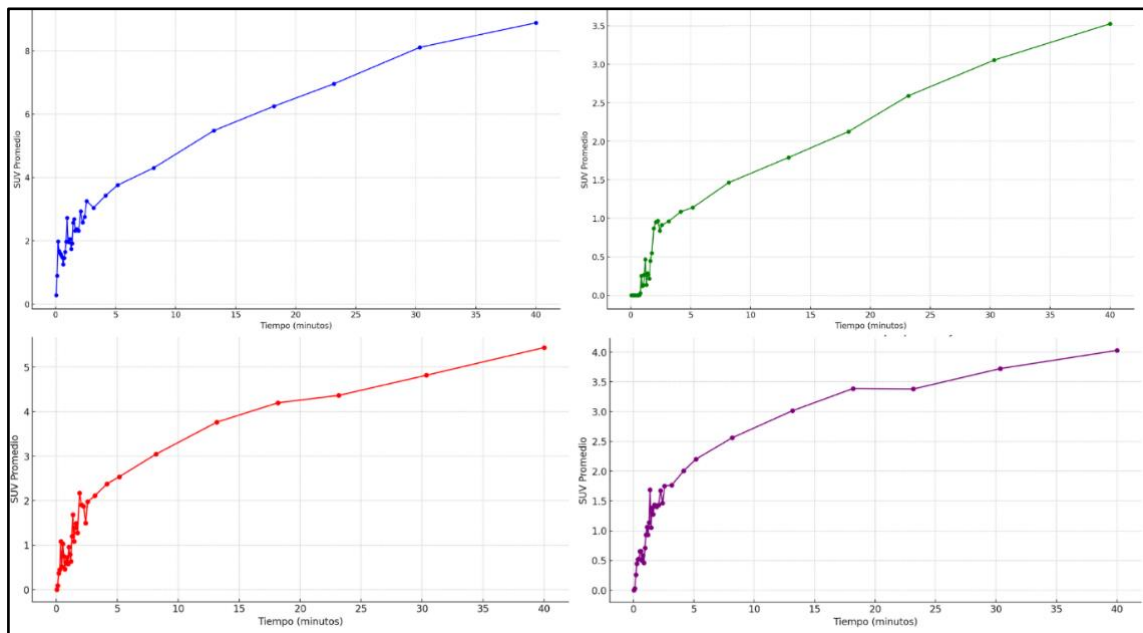


Ilustración 4-2: Las curvas de SUV promedio están identificadas por colores: la metástasis ganglionar en azul, la metástasis ósea en verde, la recaída local en rojo y el tejido normal en morado.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Se puede observar que la curva de SUV promedio para el tejido ganglionar, representada en color azul, inicia con una sección ruidosa hasta aproximadamente los 2 minutos. Después de este período, se evidencia un incremento notable ya desde los primeros minutos, siendo especialmente destacado entre los 7.5 y 12.5 minutos. Este rápido aumento en la captación del SUV promedio indica una respuesta inmediata y significativa del tejido ganglionar al trazador. A pesar de las variaciones en la tasa de crecimiento, la curva mantiene una tendencia general ascendente. Esto sugiere que el tejido ganglionar presenta una actividad metabólica elevada durante el período de observación, reflejando la presencia continua de actividad metabólica asociada a procesos patológicos en el tejido ganglionar.

La curva de SUV promedio para la lesión ósea, representada en verde, comienza sin captación detectable del trazador, con un SUV de 0 durante los primeros 3.75 segundos, lo que indica ausencia de actividad inicial en la lesión. A partir de los 4.25 segundos, tras un período de ruido inicial, se detecta una captación mínima del trazador, marcando el inicio de su acumulación en el tejido de interés. Este período de ruido inicial podría reflejar variaciones tempranas antes de una señal clara de captación. La curva luego muestra un crecimiento constante, alcanzando y manteniendo niveles elevados de SUV promedio, indicando una captación sostenida del trazador y sugiriendo una actividad patológica persistente en la lesión ósea.

La curva de SUV promedio para la recurrencia local, visualmente representada en color rojo, muestra que a partir de los 7.5 segundos se inicia una captación gradual del trazador, indicando el comienzo de su acumulación en la región de interés. Este aumento gradual del trazador sugiere el inicio de su acumulación en la zona afectada, también se observa un pico significativo en la zona más ruidosa alrededor de 1.5 minutos, el cual es seguido por una ligera disminución y luego un aumento continuo a lo largo del tiempo. La tendencia al aumento en el SUV promedio refleja una captación sostenida del trazador en el sitio de la recurrencia local. Consistente con una alta actividad metabólica.

La curva correspondiente al tejido normal, representada en color morado, inicia con una captación muy baja del SUV promedio durante los primeros 2.5 minutos, atravesando su sección más ruidosa. Esto es esperable ya que el trazador apenas comienza a distribuirse por el cuerpo. Posteriormente, se observa un aumento rápido y significativo en el SUV promedio, alcanzando un pico alrededor de los 22.5 minutos. Luego, la curva se estabiliza brevemente, lo que podría indicar un estado de equilibrio temporal entre la captación y la eliminación del trazador. Después, la curva presenta un ascenso, aunque más gradual, sugiriendo que el trazador continúa acumulándose en el tejido normal o que su eliminación ocurre a un ritmo más lento.

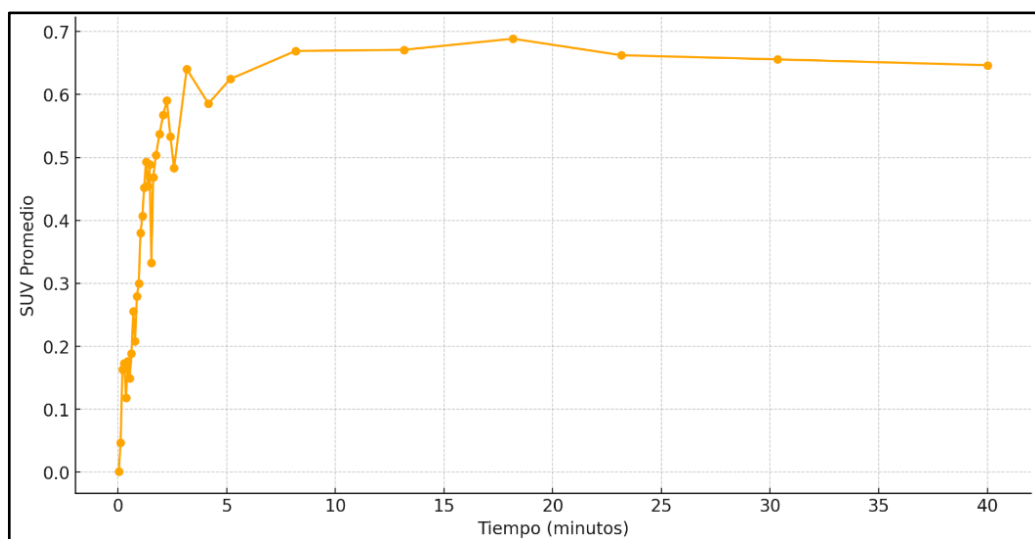


Ilustración 4-3: Curva de SUV promedio de tejido normal de próstata representada de color amarillo

Realizado por: Muñoz, J., 2024

En la ilustración 4-3 se visualiza la curva que representa el SUV promedio correspondiente al tejido de referencia, inicia con un valor cercano a cero y experimenta un rápido aumento durante los primeros minutos. Esto indica una captación inicial acelerada del trazador, aunque considerablemente más baja en comparación con los tejidos de interés.

Después de los incrementos iniciales, la curva se estabiliza y mantiene una constancia a partir de aproximadamente los 30 minutos en adelante, sugiriendo que el trazador ha alcanzado un estado de equilibrio en el tejido de referencia. Esto indica que el tejido de referencia es adecuado para realizar comparaciones normalizadas con los tejidos de interés, dado que no presenta una alta variabilidad en la captación del trazador. Además, una curva de actividad constante y predecible es deseable, ya que permite distinguir entre los cambios normales y patológicos en la captación del trazador en otros tejidos

4.3. Análisis de curvas semicuantitativas de SUV máximo de los tejidos de interés y tejido de referencia.

La ilustración 39 muestra las curvas de SUV máximo revela diferencias significativas en la captación del trazador entre diversos tipos de tejidos, lo que refleja su actividad metabólica y características fisiológicas. Las curvas representan metástasis ganglionar (azul), metástasis ósea (verde), recurrencia local (rojo), tejido normal (morado) y tejido de referencia (amarillo), donde se puede apreciar cada una con comportamientos distintivos.

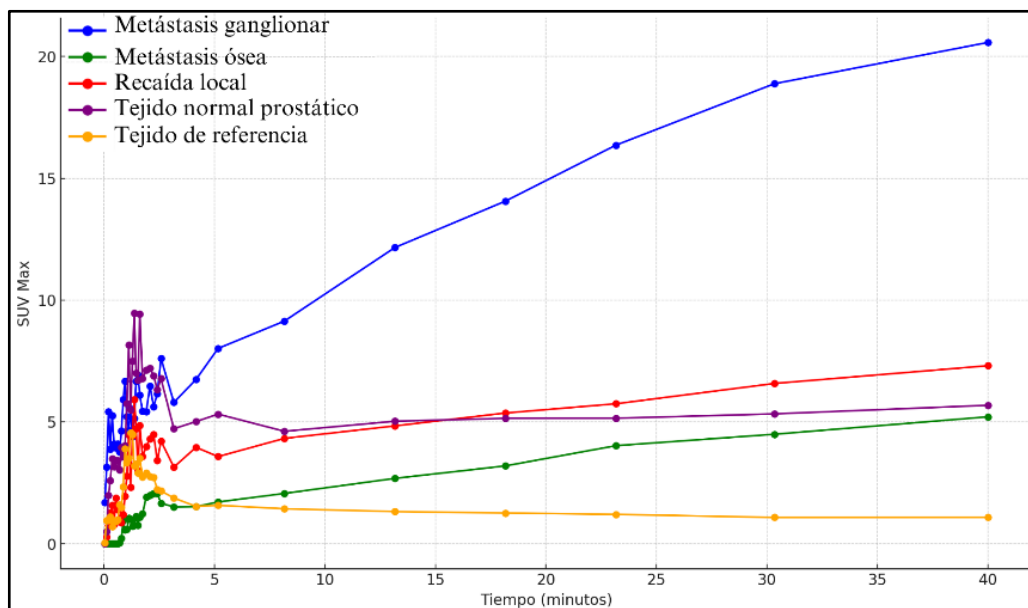


Ilustración 4-4: Curva del SUV máximo a lo largo del tiempo, identificando: metástasis ganglionares en azul, metástasis óseas en verde, recaída local en rojo, tejido prostático normal en morado y tejido de referencia en amarillo.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

La curva de metástasis ganglionar de color azul muestra un aumento pronunciado en el SUV máximo, especialmente notorio el minuto 40 donde se aprecia una diferenciación intensa con respecto a otros tejidos. Este comportamiento indica una captación intensa del trazador, típica de

tejidos con alta actividad metabólica, característica de lesiones metastásicas. Este patrón sugiere la potencial agresividad de las metástasis ganglionares.

Por otro lado, la metástasis ósea de color verde presenta un inicio de captación más tardío, seguido de un incremento constante en el SUV máximo. Existe un comportamiento similar en su tasa de crecimiento a la de la recurrencia local de color rojo, donde esta última se distingue por una captación más gradual. Además, que muestra una captación temprana y robusta, indicando una respuesta inmediata al trazador. Este comportamiento sugiere una alta actividad metabólica y podría ser indicativo de un tejido tumoral activo

El tejido normal de color morado exhibe un incremento rápido en el SUV máximo, alcanzando el pico más alto en los primeros minutos. Este fenómeno podría estar asociado a una alta perfusión sanguínea en el tejido normal, lo que inicialmente favorece una captación elevada del trazador. Aunque, este pico es seguido por una disminución hasta alcanzar un nivel que se mantiene constante, lo que sugiere un equilibrio entre la captación y la eliminación del trazador. También la curva del tejido de referencia de color amarillo inicia con un pico más alto del pico de metástasis ósea, seguido de una disminución hacia un nivel de SUV máximo más estable, que se mantiene a lo largo del tiempo.

4.4. Análisis de constantes farmacocinéticas promedio y SUV temprano.

En la tabla 6 se visualiza valores estadísticos claves promedio (**PR**), desviación estándar (**SD**) y mediana (**MD**) para las constantes cinéticas y de captación del trazador en estudios PET con 18F-PSMA, incluyendo el valor SUV promedio temprano, el SUV máximo temprano, y las constantes cinéticas $R1$, $k2$, $BPnd$, $k2'$ y $k2a$ de diferentes tipos de tejido: RECAÍDA LOCAL, METÁSTASIS ÓSEA, METÁSTASIS GANGLIONAR Y TEJIDO PROSTÁTICO NORMAL.

Tabla 4-1: Valores promedios de; constantes farmacocinéticas promedio, SUV promedio temprano y SUV max temprano

	RECAÍDA LOCAL			METÁSTASIS ÓSEA			METÁSTASIS GANGLIONAR			TEJIDO NORMAL PROSTÁTICO		
	PR	SD	MD	PR	SD	MD	PR	SD	MD	PR	SD	MD
SUV PROMEDIO TEMPRANO	6.40	2.65	5.91	4.44	2.46	3.32	8.77	4.99	8.80	3.33	1.63	2.33
SUV MAX TEMPRANO	8.14	3.17	8.78	5.21	2.62	4.70	20.57	18.43	13.46	5.71	3.83	3.67

R1	1.77	0.67	1.64	1.79	0.86	1.68	3.30	1.83	3.04	1.59	0.54	1.50
K2	0.72	0.36	0.81	0.39	0.40	0.15	0.79	0.35	1.00	0.86	0.30	1.00
BPnd	9.52	6.25	6.42	12.83	7.58	14.39	14.16	6.48	17.83	4.12	2.44	3.06
K2'	0.45	0.26	0.49	0.20	0.13	0.27	0.24	0.08	0.25	0.59	0.28	0.17
K2a	0.10	0.06	0.11	0.05	0.07	0.02	0.06	0.04	0.05	0.19	0.11	0.17

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Los valores más altos de SUV promedio temprano y SUV máximo temprano en metástasis ganglionar indican una captación significativamente elevada, sugiriendo alta actividad metabólica, típica de tejidos con alta densidad de células cancerosas. Además, los tejidos de recurrencia local y metástasis ósea también muestran valores elevados, pero en menor medida comparados con la metástasis ganglionar, lo que sugiere diferencias en la actividad metabólica de estos tejidos.

También, el tejido normal prostático tiene los valores más bajos, indicando una actividad metabólica más baja, como se esperaría en tejido sano o con menor implicación patológica. Además, se puede ver que en los valores de SUV promedio de los distintos tejidos, aunque hay una alta variabilidad, la diferenciación más grande se ve en los valores de SUV max, como podemos ver en los valores de metástasis ganglionar tiene unos niveles muy altos en comparación con los tejidos patológicos y el tejido normal

En las constantes tenemos valores altos de desviación estándar correspondiente a cada uno de los valores. Se debe principalmente a el numero bajo de muestras correspondiente a cada lesión. Por el número limitado de pacientes. Además de una heterogeneidad en la captación del trazador posiblemente debido a diferencias en la naturaleza y actividad metabólica de cada lesión tumoral entre pacientes que se analizara en diagramas de cajas y bigotes más adelante.

Los valores de R1 indican una efectiva captación del trazador desde el plasma hacia el tejido en comparación con el tejido de referencia. Se observa valores parecidos en la recurrencia local como en las metástasis óseas, sugiriendo así una absorción del trazador comparable y, por consiguiente, una adecuada capacidad de captación. Por otro lado, las metástasis ganglionares muestran valores de R1 significativamente mayores, casi el doble de los observados en recurrencias locales y metástasis óseas, lo que señala una perfusión y captación del trazador excepcionalmente altas. En contraste, el tejido normal prostático presenta valores de R1 inferiores; no obstante, estos son similares a los encontrados en la recurrencia local y metástasis óseas, lo que se intuye que tiene niveles de perfusión y vascularización relativamente semejantes a estos últimos tejidos.

Los valores de K_2 en la recurrencia local indican una rápida eliminación del trazador, lo cual es un indicador de una alta actividad metabólica en el tejido, característica común en tejidos con recurrencia de cáncer donde se observa un incremento también en la perfusión. En contraste, las lesiones óseas presentan una tasa de eliminación del trazador más lenta en comparación con la recurrencia local, lo que podría reflejar diferencias en su capacidad para retener el trazador. Por otro lado, las metástasis ganglionares exhiben un valor de eliminación similar al de la recurrencia local, aunque algo más elevada, indicando una eficiente eliminación del trazador y sugiriendo una adecuada perfusión y actividad metabólica en el tejido metastásico ganglionar. En cambio, el tejido normal prostático muestra la tasa de eliminación del trazador más rápida, lo que demuestra una excelente perfusión y una funcionalidad metabólica normal. Este valor elevado es típico del tejido sano y ofrece un contraste útil para comparar con los tejidos afectados por patologías.

En lo que respecta a BPnd, los valores observados en la recurrencia local son elevados, lo que indica una alta densidad de sitios de unión para el trazador. Para las lesiones óseas, los valores de BPnd, en promedio, superan aquellos encontrados en la recurrencia local, lo que implica una posible mayor densidad de sitios de unión. Siguiéndole las metástasis ganglionares donde se aprecian los valores más altos de BPnd respecto a todos los tejidos mencionados anteriormente, destacando una captación específica significativa del trazador, compatible con una actividad metabólica elevada. Por otro lado, el tejido normal prostático presenta valores de BPnd significativamente inferiores en comparación con los tejidos afectados por patologías, lo que denota una menor densidad de sitios de unión específicos y una expresión reducida de los objetivos moleculares del trazador.

Un valor de k_2' de 0.45 en el contexto de la recurrencia local sugiere una eliminación del trazador relativamente alta. La comparación de este valor con k_2 ilustra cómo la dinámica de eliminación del trazador en la recurrencia local es comparable este comportamiento con el tejido de referencia, el cual se espera tenga una captación y eliminación estables. Por otro lado, un valor de k_2' más bajo en las lesiones óseas podría indicar una eliminación del trazador menos eficiente en comparación con el tejido de referencia. Ahora, un valor de k_2' de 0.24 m^{-1} en metástasis ganglionar nos muestra una la eliminación en comparación con el tejido de referencia considerado menos eficiente ya que no es tan elevada como en la recurrencia local. Esto podría sugiere directamente diferencias en la perfusión. Finalmente, un valor de k_2' notablemente más alto en el tejido normal prostático indica que lleva una tasa de eliminación similar al tejido de referencia reforzando que la próstata normal no tiene comportamiento no patológico.

Se puede ver los valores de K_2a para metástasis ósea 0.05 m^{-1} y metástasis ganglionar 0.06 m^{-1} son muy similares, lo que indica una tasa aparente de eliminación del trazador bastante cercana

entre estos dos tejidos. Esto sugiere que, a pesar de las diferencias en su naturaleza biológica (óseo vs. ganglionar), la dinámica de eliminación del trazador de estos tejidos hacia el plasma es similar en el modelo simplificado que representa K_{2a} , esta similitud podría reflejar características compartidas en términos de perfusión tisular o retención metabólica del trazador que no son específicas de la función o patología del tejido. Esto sugiere que, para el ^{18}F -PSMA-1007, la tasa de eliminación del tejido está más influenciada por factores generales de perfusión y eliminación que por la actividad metabólica específica del tejido.

Ahora bien, el valor más alto de K_{2a} en la recurrencia local 0.10 m^{-1} en comparación con metástasis ósea y metástasis ganglionar se inclina a una eliminación del trazador ligeramente más rápida en este contexto, posiblemente debido a una mayor actividad metabólica asociada con el tejido tumoral recurrente. De la misma manera que el tejido normal prostático que muestra el valor más alto de K_{2a} 0.19 m^{-1} , destacando una tasa de eliminación significativamente más rápida del trazador. Esto es coherente con la expectativa de una buena función metabólica en tejido sano, facilitando una eliminación eficiente del trazador.

4.4.1. Análisis de distribución y variabilidad de constantes farmacocinéticas

En la ilustración 40 se puede ver la distribución de R_1 en metástasis ganglionares muestra una variabilidad significativa, lo que indica una heterogeneidad en la expresión del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) en estas lesiones. Esta variabilidad puede reflejar diferencias biológicas en el microambiente de las metástasis ganglionares junto a variaciones en la etapa o agresividad del cáncer.

Los valores de R_1 para el tejido normal prostático parecen estar en un rango más bajo en comparación con las recaídas locales y algunas lesiones óseas, lo que sugiere una menor afinidad del ^{18}F -PSMA por el tejido normal prostático además tiene menos variabilidad, destacando un dato muy alto que puede deberse a alguna clase de patología que genera mayor captación relacionado con la entrega de trazador del plasma al tejido. Esta diferencia es fundamental para la identificación precisa de lesiones cancerosas, permitiendo una distinción clara entre tejido canceroso y no canceroso basada en la afinidad del trazador.

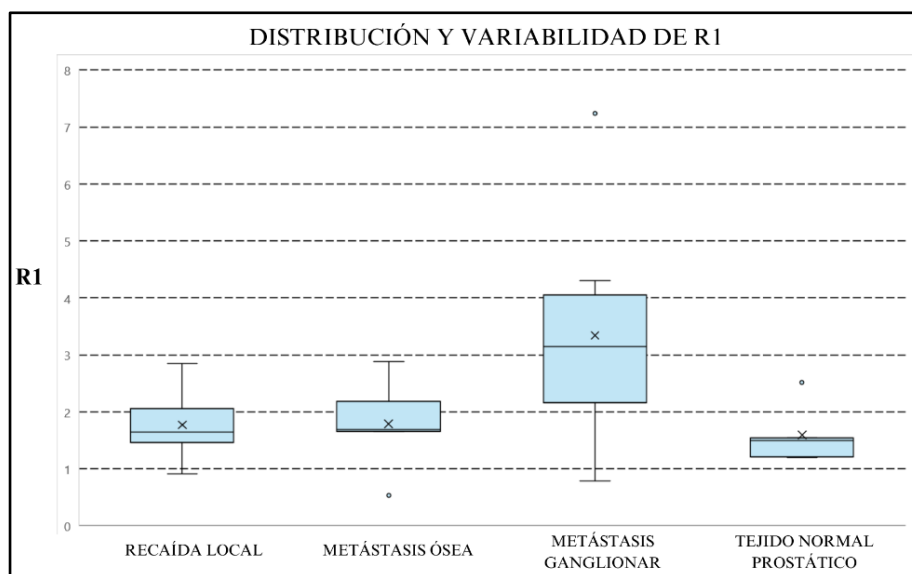


Ilustración 4-5: Grafica de cajas y bigotes que muestra la distribución y variabilidad de la constante R1 en distintos tejidos de interés.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

La presencia de valores atípicos en las metástasis óseas podría indicar casos específicos donde la expresión de PSMA es excepcionalmente alta o baja, sugiriendo una heterogeneidad en el comportamiento de las metástasis. Los valores de $R1$ en recaídas locales parecen ser consistentemente homogéneos, resaltando la utilidad del ^{18}F -PSMA PET en la detección de recaídas locales, ofreciendo una herramienta valiosa para la evaluación de la recurrencia del cáncer de próstata

Por otro lado, en la ilustración 41 se ve también gráfica de cajas y bigotes que muestra la distribución de los valores de $k2$ por región, incluyendo recaída local, metástasis ósea, metástasis ganglionar, y tejido normal prostático. Esta visualización permite identificar diferencias y variabilidades en la tasa de retorno del trazador del tejido al plasma entre diferentes tipos de tejido.

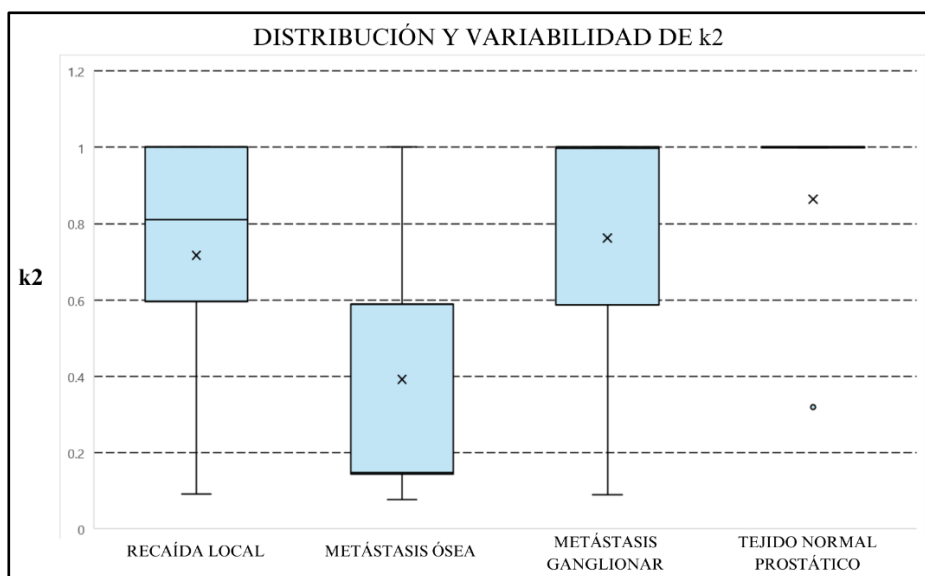


Ilustración 4-6: Grafica de cajas y bigotes que muestra la distribución y variabilidad de la constante k_2 en distintos tejidos de interés.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

La alta variabilidad en las metástasis ganglionares, con valores que llegan hasta 1, indica una amplia gama en la tasa de eliminación del trazador de estas lesiones. Esto puede reflejar diferencias en la vascularización. Los valores de K_2 en recaídas locales muestran tanto valores altos como bajos, lo que sugiere diferencias en la eficiencia de eliminación del trazador. Los valores elevados indican una menor afinidad del trazador por el tejido o una mayor tasa de flujo sanguíneo, facilitando su eliminación. Las lesiones óseas muestran en general una menor variabilidad y tendencia hacia valores más bajos de K_2 , lo que sugiere una eliminación más lenta del trazador y una mayor afinidad por estas lesiones.

La presencia de valores máximos de K_2 que alcanzan 1 en el tejido normal prostático sugiere una rápida eliminación del trazador, consistente con una baja afinidad de unión específica del ^{18}F -PSMA en comparación con los tejidos patológicos además de una alta tasa de perfusión sanguínea.

ahora en la ilustración 42 se visualiza la gráfica de cajas y bigotes para BP_{nd} (relación de unión específica no desplazable) por región, que muestra la distribución de estos valores entre diferentes tipos de tejidos de interés: recaída local, metástasis ósea, metástasis ganglionar y tejido normal prostático. Esta visualización permite apreciar diferencias significativas en la afinidad y densidad de los receptores PSMA en estas regiones, lo cual puede ser crucial para la interpretación de estudios PET con ^{18}F -PSMA.

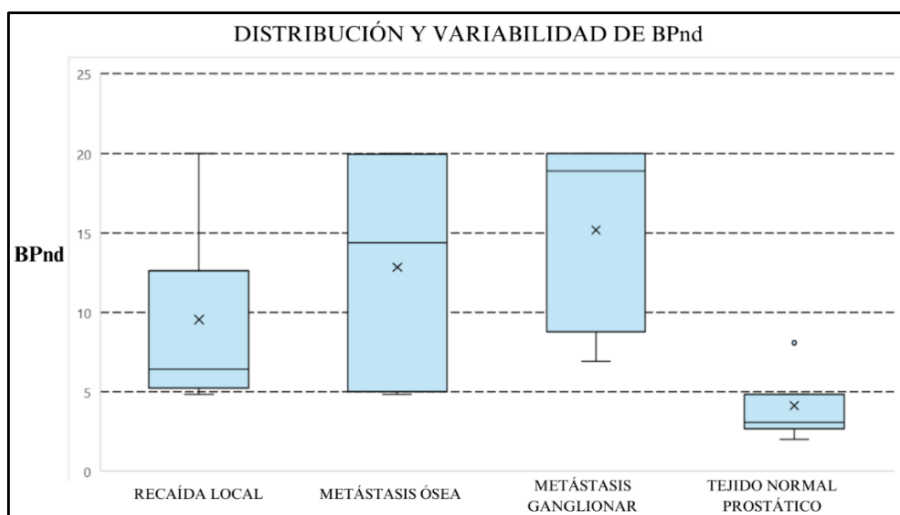


Ilustración 4-7: Grafica de cajas y bigotes que muestra la distribución y variabilidad de la constante BPnd en distintos tejidos de interés

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Se visualiza que metástasis ganglionares y metástasis óseas muestran valores elevados de BPnd, indicando una alta densidad de receptores PSMA. Esto es consistente con la biología cancerígena, donde las células tumorales metastásicas a menudo expresan altos niveles de PSMA. Sin embargo, cuando vemos sus variabilidades son contrarias ya que la metástasis ganglionar tiende a valores más alto y la metástasis ósea tiende a valores más moderados indicados por su media. Las recaídas locales presentan una amplia gama de valores de BPnd, desde moderados hasta muy altos. Esto sugiere diferencias en la expresión de PSMA entre pacientes, lo cual puede tener implicaciones en la selección de terapias dirigidas a PSMA. El tejido normal prostático muestra los valores más bajos de BPnd, lo que indica una menor densidad de receptores PSMA. Esta característica es fundamental para la precisión diagnóstica del 18F-PSMA PET, permitiendo una distinción clara entre tejido canceroso y no canceroso. Aunque también muestra un valor atípico alto siendo relacionado con el valor atípico de R1, ya que se adjudica un valor alto de la tasa de plasma a tejido a un valor alto de densidad de receptores BPnd.

En este caso la ilustración 43 muestra la gráfica de cajas y bigotes para $K2'$ por región. Muestra la distribución de esta constante, que representa la tasa de transferencia desde el tejido de referencia de vuelta al plasma, entre diferentes tipos de tejido de interés. Esta visualización facilita la comparación de cómo el trazador se elimina del tejido de referencia en distintas condiciones patológicas y en tejido normal.

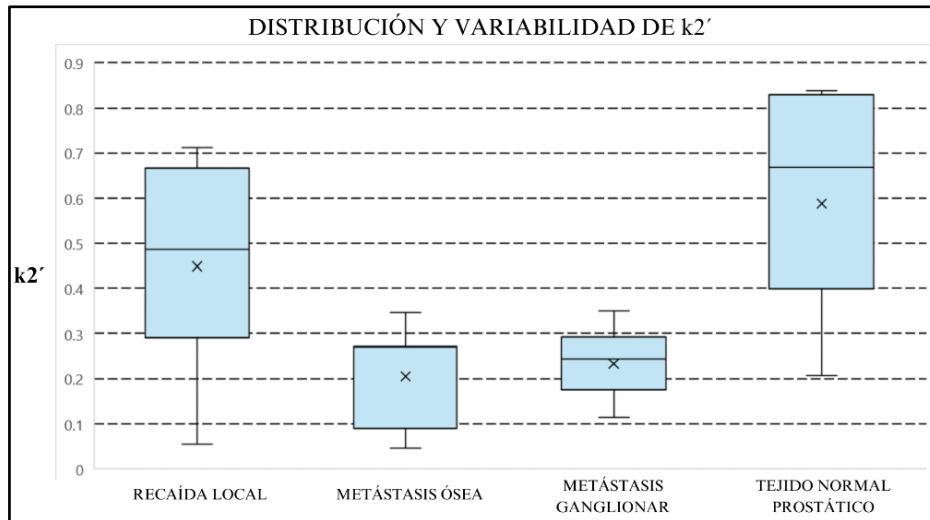


Ilustración 4-8: Gráfica de cajas y bigotes que muestra la distribución y variabilidad de la constante k_2' en distintos tejidos de interés.

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Al observar k_2' , notamos diferencias notables en los valores promedio entre la recurrencia local, la metástasis ósea y la metástasis ganglionar, a pesar de las similitudes en k_2 . Esto sugiere que, aunque la recurrencia local y las metástasis ganglionares pueden tener una eliminación del trazador similar en comparación directa, su relación con el tejido de referencia varía considerablemente. La metástasis ganglionar y la metástasis ósea, con valores de k_2' similares, indican una dinámica de eliminación del trazador más parecida en estos tejidos en relación con el tejido de referencia, posiblemente debido a diferencias en la perfusión o en la afinidad del trazador específica para estos tejidos.

Una variabilidad k_2' nos habla de la heterogeneidad dentro de cada categoría de tejido. Por ejemplo, una mayor variabilidad en k_2' para recaída local podría reflejar diferencias en cómo diferentes recaídas locales interactúan con el trazador en relación con el tejido de referencia, posiblemente debido a variaciones en la vascularización o en la expresión de receptores que afectan la captación y eliminación del trazador.

Una menor variabilidad en metástasis ósea y metástasis ganglionar indica que la tasa de eliminación del trazador desde estos tejidos hacia el plasma es relativamente uniforme entre diferentes sujetos o dentro del mismo sujeto en múltiples lesiones. Esto sugiere que, a pesar de la presencia de patología, la interacción del trazador con estas lesiones es más predecible y consistente. En el contexto del tejido de referencia podría reflejar una situación donde las metástasis óseas y ganglionares tienen características fisiológicas o patológicas más homogéneas en términos de cómo afectan la eliminación del trazador.

Ahora viendo la perspectiva sobre el valor central de la distribución de las tasas de eliminación del trazador, proporcionando un punto de comparación que minimiza el impacto de valores extremos. La cercanía de las medianas de k_2 entre la recurrencia local y la lesión ganglionar (0.81 y 1.00, respectivamente) frente a la diferencia en k_2' subraya cómo el tejido de referencia ofrece un contraste que resalta las diferencias en la eliminación del trazador, más allá de las similitudes directas.

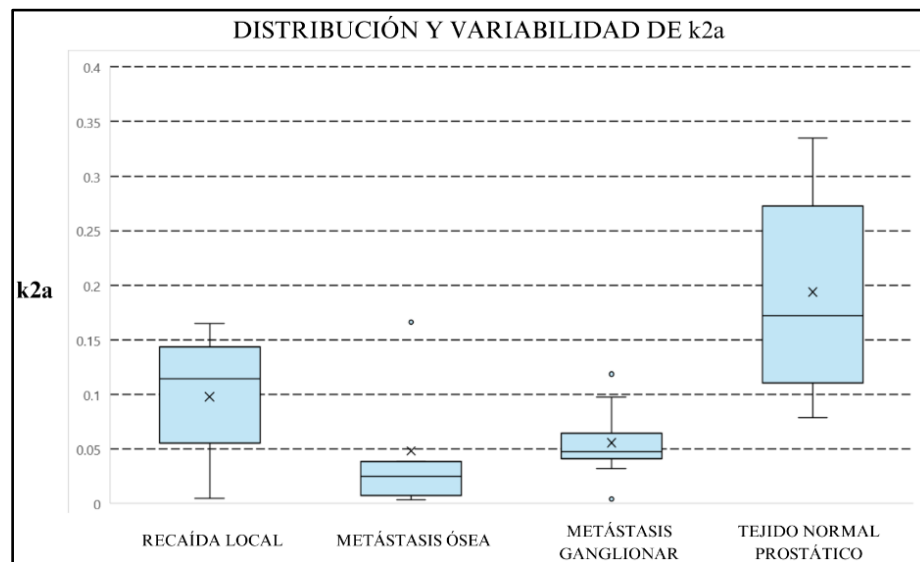


Ilustración 4-9: Grafica de cajas y bigotes que muestra la distribución y variabilidad de la constante k_{2a} en distintos tejidos de interés

Realizado por: Muñoz, J., 2024

En la ilustración 44, se observa la variabilidad y distribución de la constante k_{2a} . En el tejido correspondiente a la recurrencia local, para k_{2a} , se observan valores considerablemente más bajos (promedio: 0.10) que para k_2 , lo que refleja una tasa de eliminación global mucho más lenta en el modelo simplificado. Esta discrepancia sugiere que, aunque la eliminación específica del trazador es eficiente, la perspectiva global ofrecida por k_{2a} muestra una retención más prolongada del trazador en el tejido. Esto podría deberse, posiblemente, a una combinación de captación libre y específica.

En el caso de las metástasis óseas, los valores de k_{2a} son aún más bajos (promedio: 0.05) en comparación con los valores de k_2 , y son incluso inferiores a los observados en la recurrencia local. Esto indica una eliminación global aún más lenta, lo que puede interpretarse como una retención más prolongada del trazador en las metástasis óseas. Este fenómeno es coherente con una menor perfusión, característica del tejido óseo patológico.

Por otro lado, en las metástasis ganglionares se registraron valores bajos de k_{2a} , similares a los de las lesiones óseas, lo que señala una eliminación global lenta. La diferencia entre k_2 y k_{2a} sugiere que, a pesar de la eliminación eficiente del trazador, su retención es significativa, posiblemente debido a una alta captación específica en metástasis ganglionar.

Finalmente, en el tejido prostático normal, los valores de k_{2a} también son los más altos (promedio: 0.19) observados en este estudio, pero aun así muestran una diferencia significativa con respecto a k_2 . Esto indica que, incluso desde una perspectiva simplificada de eliminación del trazador, se captura una tasa de eliminación más lenta en comparación con la medida específica de k_2 .

En cuanto a su variabilidad en k_{2a} puede ser particularmente reveladora cuando se comparan diferentes tejidos. Si la variabilidad en k_{2a} es relativamente baja en metástasis óseas y ganglionares comparada con la recurrencia local y tejido normal, esto podría sugerir que, a nivel global, la dinámica de eliminación del trazador es más uniforme en estos tejidos, a pesar de la heterogeneidad observada a nivel más detallado con k_2 .

4.4.2. Análisis diferencial entre tejidos con sospecha patológica y tejidos con recurrencia local confirmada

En la ilustración 45, se muestran los resultados de un análisis comparativo de los valores promedio de constantes farmacocinéticas (R_1 , BP_{nd} , k_2 , k_2' y k_{2a}) entre dos grupos de pacientes: aquellos con tejidos prostáticos bajo sospecha de patologías, incluyendo infecciones, inflamaciones, e incluso posibles inicios de recurrencia local no confirmada, frente a pacientes con tejidos prostáticos donde se ha confirmado la recurrencia local.

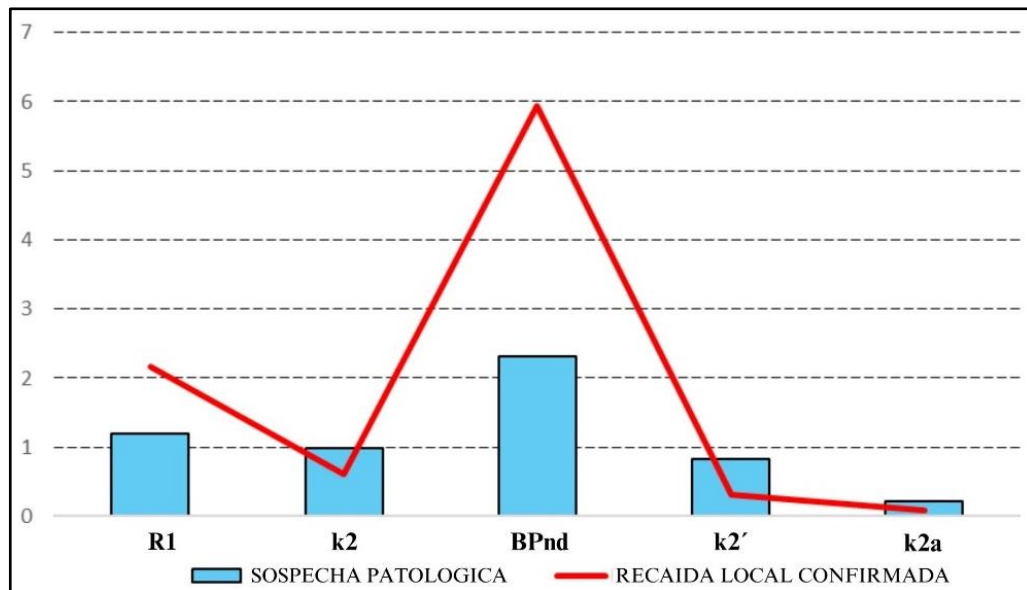


Ilustración 4-10: Grafica de columna agrupada – línea, que muestra valores promedios de constantes farmacocinéticas entre pacientes con sospecha patológica y pacientes con recaída local confirmada

Realizado por: Muñoz, J., 2024

Se observa claramente la variación en los valores promedio entre pacientes con sospecha patológica, como se describió anteriormente, y aquellos con recurrencia local confirmada. El análisis comienza con la constante R1, que en pacientes con sospecha patológica muestra un valor inferior, lo que indica una entrega reducida del trazador a la próstata y sugiere la posibilidad de que la lesión sea de naturaleza benigna. Por otro lado, los pacientes con un diagnóstico confirmado de recurrencia local presentan un valor promedio de R1 considerablemente más alto, lo que señala una entrega aumentada del trazador y refleja una vascularización más extensa, típica de las lesiones cancerosas.

Respecto a la constante K2, los pacientes con sospecha patológica registran un valor más alto, lo que podría indicar un carácter benigno debido a la rápida eliminación del trazador del tejido. En contraposición, aquellos con recurrencia local confirmada muestran un valor más bajo en K2, lo que sugiere una eliminación más lenta del trazador, posiblemente debido a la unión específica a células cancerígenas que expresan PSMA. Esto se evidencia en los valores de BPnd, donde los pacientes con recurrencia local confirmada presentan un valor significativamente más alto, indicando una densidad elevada de receptores PSMA y, por tanto, una alta probabilidad de tejido canceroso. En cambio, los valores de BPnd en pacientes con sospecha patológica son bajos, reflejando una menor densidad de receptores PSMA y coherente con tejido benigno.

En lo que respecta a K2', el grupo con sospecha patológica muestra un valor más alto, lo que implica una rápida eliminación del trazador del tejido de referencia. Por el contrario, un valor más bajo de K2' se observa en pacientes con recurrencia local confirmada, sugiriendo una eliminación más lenta que podría compararse con tejido altamente vascularizado y metabólicamente activo, como el canceroso. Finalmente, la diferencia notablemente alta en K2a para pacientes con sospecha patológica se interpreta como una mayor disociación del trazador de áreas benignas, mientras que los pacientes con diagnóstico de recurrencia local presentan un K2a más bajo, lo que indica una unión más estable a áreas cancerosas y una mayor afinidad por tejido con alta expresión de PSMA.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

La información obtenida a través de adquisiciones dinámicas localizadas e híbridas por los equipos PET-CT y PET-MR fue de excelente calidad. Estos dispositivos aportaron datos anatómicos y metabólicos clave para la identificación, localización y clasificación de distintos tipos de tejidos, incluyendo patológicos, normales y de referencia, además de permitir el análisis semicuantitativo de la distribución del 18F-PSMA-1007. La precisión en distinguir y localizar estos tejidos resultó ser crucial, ya que este trabajo de investigación se fundamentó exclusivamente en datos derivados de imágenes. La capacidad de realizar adquisiciones dinámicas, sumada a la configuración y la calidad de las imágenes adquiridas, fue determinante no solo para facilitar la detección de los tejidos de interés, sino también para evitar la necesidad de emplear metodologías invasivas en los pacientes.

La herramienta PMOD se estableció como una solución eficaz para segmentar Volúmenes de Interés (VOIs), adaptándose a variaciones en el valor de SUV, la localización y las propiedades metabólicas de los tejidos examinados, tanto patológicos como normales. La precisión en la segmentación del tejido de referencia ilustra la sensibilidad del software a cambios en los parámetros, destacando su capacidad para ajustar análisis basados en consideraciones específicas.

El análisis de las imágenes TAC reveló inicialmente un alto grado de ruido, atribuido a la vascularización de la pelvis y al efecto de volumen parcial, impactando los errores estándar en las constantes farmacocinéticas. Sin embargo, la integración de simulaciones de Monte Carlo en PMOD permitió corregir eficazmente estas variaciones, mejorando la precisión de los resultados y reduciendo significativamente los errores estándar.

Las diferencias significativas en las constantes farmacocinéticas observadas validan la eficacia del modelo compartimental simplificado de referencia en tejidos (SRTM) para el análisis con 18F-PSMA-1007. Dando importancia a los valores observados en el tejido enfatizan la precisión de la PET con 18F-PSMA en distinguir entre tejido oncológico y no oncológico. Además, las variaciones en la relación de perfusión (R1) y en la densidad de receptores de PSMA, BPnd emergen como indicadores cruciales de la agresividad destacando la metástasis ganglionar y su variabilidad permitiendo una diferenciación clara entre lesiones con diferentes grados de agresividad.

La menor eliminación del trazador en metástasis óseas, indicativa de una alta expresión de PSMA y una perfusión reducida, enfatiza el valor de PET con 18F-PSMA en la detección y seguimiento de metástasis óseas.

La diferencia significativa en el análisis de las constantes farmacocinéticas con respecto a los pacientes con sospecha oncológica y con los pacientes con recurrencia local confirmada permite comprender la importancia de adaptar las estrategias de diagnóstico y tratamiento a las características individuales de cada paciente, promoviendo enfoques personalizados para optimizar los resultados clínicos.

5.2. Recomendaciones

Se recomienda la realización de análisis farmacocinéticos mediante modelos compartimentales alternativos al SRTM, como el modelo de dos compartimentos. Es aconsejable evitar procedimientos invasivos de extracción de sangre y optar por la extracción de la curva de actividad-tiempo derivada directamente de las imágenes, lo cual permitiría evaluar con mayor precisión el comportamiento de las constantes farmacocinéticas.

Asimismo, se sugiere incrementar el tamaño de la muestra de pacientes para obtener resultados más representativos y confiables, minimizando así la variabilidad y acercándose a una representación más realista de las constantes farmacocinéticas en la población estudiada.

Finalmente, sería excelente comparar la farmacocinética de diversos radiofármacos utilizados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. Esta comparativa permitiría identificar las características farmacocinéticas óptimas y mejorar tanto la precisión diagnóstica como la eficacia terapéutica en el manejo del cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. **AWENAT, Salam et al.** *Diagnostic role of 18f-psma-1007 PET/CT in prostate cancer staging: A systematic review.* MDPI. Diagnostics 11. DOI 10.3390/diagnostics11030552.
2. **BALLESTER, Facundo y UDÍAS, José Manuel.** *Física Nuclear y Medicina Temas de Física Nuclear y Medicina.*
3. **BARREIRO, Diego et al.** *Guía para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata SAU 2023.*
4. **BAS, TERESA.** *Estudio De La Producción Con Ciclotrón De Radionucleidos Para Tomografía Por Emisión De Positrones (PET).*
5. **BORRAJO-SÁNCHEZ, J y CABRERO-FRAILE, F. J.** *Positron emission tomography (PET): fundamentals and technological limitations.*
6. **CÁRCAMO, Edison.** *Introducción a la Farmacocinética.*
7. **CASTRO, Hector F. y OLAYA, Hernan.** *Quantum Physics And Relativity At The Service Of Medicine: Diagnostic Images By Positron Emission Tomography (PET).* DOI 10.15446/mo.n59E.81626.
8. **COLMENTER, Luis et al.** *Application of positron emission tomography in prostate cancer marked with 68Ga-PSMA: Review and update.* Guayaquil.
9. **DISSELHORST, Jonathan A. et al.** *Principles of PET/MR imaging.* Society of Nuclear Medicine Inc. Journal of Nuclear Medicine 55. DOI 10.2967/jnumed.113.129098.
10. **ELÍAS, Enrique et al.** *Characterization of incidental prostate cancer.*
11. **FERRÍS, J. et al.** *Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata.* Elsevier Ltd. Actas urológicas españolas 35. DOI 10.1016/j.acuro.2010.12.009.
12. **GEPAC.** *Próstata Guía Para Pacientes Y Familiares.* ISBN 9788409178049.
13. **GHOSH, Arundhati y HESTON, Warren D.W.** *Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer.* Journal of Cellular Biochemistry 91. DOI 10.1002/jcb.10661.
14. **GIESEL, Frederik L. et al.** *F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. DOI 10.1007/s00259-016-3573-4, Págs 678-688.
15. **GIESEL, Frederik L. et al.** *Detection efficacy of 18 F-PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy.* Journal of Nuclear Medicine. DOI 10.2967/jnumed.118.212233, págs 362-368.
16. **GUNN, Roger N, GUNN, Steve R y CUNNINGHAM, J.** *Positron Emission Tomography Compartmental Models.*

17. **GUTIÉRREZ CAMUS, Andrea.** *La próstata: estructura, función y patología asociada más frecuente.* <http://hdl.handle.net/10902/8776>
18. **HUANG, Siyu et al.** *Comparison of 18F-based PSMA radiotracers with [68Ga]-PSMA-11 in PET/CT imaging of prostate cancer—a systematic review and meta-analysis.* Springer Nature. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. DOI 10.1038/s41391-023-00755-2.
19. **ILLANES, Luis y ETCHEVERRY, María Eugenia.** *Física de la medicina nuclear Introducción al control y verificación de los equipos. Una guía práctica.*
20. **ISABEL RUIZ LÓPEZ, Ana et al.** *Actualización sobre cáncer de próstata.*
21. **LAMMERTSMA, Adriaan A y HUME, Susan P.** *Simplified Reference Tissue Model for PET Receptor Studies.*
22. **LINDEMANN, Marcel et al.** *Glioblastoma PET/MRI: kinetic investigation of [18F]PSMA and [18F]fluciclovine in an orthotopic mouse model of cancer.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 1183-1194. DOI 10.1007/s00259-022-06040-z.
23. **LOPEZ BELTRAN, A.** *Patología molecular del cáncer de próstata de sus lesiones precursoras,* págs 187-190.
24. **MARTÍ-CLIMENT, J M et al.** *Positron Emission Tomography With Pet/Ct.* <http://www.doyma.esel02/11/2005.Copiaparausopersonal,seprohfbelatransmisióndeestedocumontoporcuualquiermedioformato>.
25. **MEDINA-ORNELAS, Sevastián, GARCÍA-PÉREZ, Francisco y GRANADOS-GARCÍA, Martín.** *Impacto de la medicina nuclear en el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides.* Gaceta Medica de México. DOI 10.24875/GMM.18003206, págs. 509-519.
26. **MICHELON, Ramiro.** *Modelos farmacocinéticos utilizados em reconstrução de curvas de atividade temporal.*
27. **MORRIS, E et al.** *Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography.*
28. **MUGNECO GUIÑAZÚ, Antonella.** *Imágenes Simultáneas PET/MR C11-Colina Y Multiparamétrico Mr.*
29. **NACIONAL DE BIOINGENIERÍA, Instituto, IMÁGENES, E y ABRIL, Biomédicas.** *Medicina Nuclear ¿Qué es la medicina nuclear?,* www.nibib.nih.gov
30. **NÚÑEZ, Margarita.** *Tomografía por emisión de positrones (PET): Fundamentos.*
31. **PEDROZO, MG et al.** *Medicina Nuclear en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.*
32. **PFOB, Christian H. et al.** *Biodistribution and radiation dosimetry of 68Ga-PSMA HBED CC—a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. DOI 10.1007/s00259-016-3424-3, págs. 762-770
33. **PIRÓN, Sara et al.** *Avances recientes en PSMA etiquetado con F dirigido a radiofármacos PET .* <https://doi.org/.j.nucmedbio>.

34. **PMOD TECHNOLOGY.** *PMOD Kinetic Modeling (PKIN).*
35. **QUICK, Harald H.** *Integrated PET/MR.* Journal of Magnetic Resonance Imaging 39. DOI 10.1002/jmri.24523.
36. **RAHBAR, Kambiz et al.** *Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. DOI 10.1007/s00259-018-4089-x.
37. **REIS, Rodolfo Borges dos et al.** *Prostate Cancer in Latin America: Challenges and Recommendations.* SAGE Publications Ltd. Cancer Control 27. DOI 10.1177/1073274820915720.
38. **RINGHEIM, Anna et al.** *Kinetic modeling of 68Ga-PSMA-11 and validation of simplified methods for quantification in primary prostate cancer patients.* EJNMMI Research. DOI 10.1186/s13550-020-0594-6.
39. **ROBLES RODRÍGUEZ, Alfredo et al.** *La próstata: generalidades y patologías más frecuentes.* Revista de la Facultad de Medicina. DOI 10.22201/fm.24484865e.2019.62.4.07.
40. **ROLDÁN-VALADEZ, Ernesto et al.** *Conceptos básicos del 18 F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales.* www.anmm.org.mx
41. **RUIZ DE LAS HERAS, Jesus.** *Aplicación de herramientas estereológicas y de cuantificación no lineal al estudio de la distribución, isotropía y tamaño del lecho microvascular en próstata normal y patológica.*
42. **RUIZ GUIJARRO, José A.** *Tomografía por emisión de positrones (PET): evolución y futuro.* <http://www.rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm><http://www.rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/>
43. **SAAVEDRA, Iván et al.** *Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual.*
44. **SAVÓN MOIRAN, Leonardo.** *Cáncer de próstata: actualización.* <http://orcid.org/0000-0001-8864-3139>
45. **SCHIEPERS, Christiaan et al.** *11C-acetate kinetics of prostate cancer.* Journal of Nuclear Medicine. DOI 10.2967/jnumed.107.044453.
46. **SERNA, José Antonio y IZQUIERDO, Consuelo.** *Física e instrumentación de la Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Computarizada.*
47. **STRAUSS, Dimitrios S. et al.** *Pharmacokinetic studies of [68]Ga-PSMA-11 in patients with biochemical recurrence of prostate cancer: detection, differences in temporal distribution and kinetic modelling by tissue type.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. DOI 10.1007/s00259-021-05420-1.
48. **TORRES ESPALLARDO, I.** *PET/CT: underlying physics, instrumentation, and advances.* Radiología. DOI 10.1016/j.rx.2016.10.010.

- 49. VILLAVICENCIO, Facundo.** *Evaluación De Factibilidad Y Adquisición De Imágenes Para Acreditar El PET/CT De Intecnus Según Los Nuevos Estándares De Calidad EARL/EANM.*
- 50. WERNER, Rudolf A. et al.** *¹⁸F-labeled, PSMA-targeted radiotracers: Leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging.* Ivyspring International Publisher. Theranostics 10. DOI 10.7150/thno.37894.
- 51. YU, Wenxiao et al.** *Meta-analysis of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT, ¹⁸F-FDG PET/CT, and ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in diagnostic efficacy of prostate Cancer.* Cancer Imaging. DOI 10.1186/s40644-023-00599-y.





ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LA GUÍA PARA
NORMALIZACIÓN DE TRABAJOS DE FIN DE GRADO

Fecha de entrega: 28/ 06 / 2024

INFORMACIÓN DEL AUTOR
Nombres – Apellidos: JUAN MIGUEL MUÑOZ ROMERO
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: CIENCIAS
Carrera: FÍSICA
Título a optar: FÍSICO
<p style="text-align: center;"> Ing. Carlos Alcibar Medina Serrano, MSc. Director del Trabajo de Integración Curricular</p> <p style="text-align: center;"> Dr. Celso Guillermo Recalde Moreno, MSc. Asesor del Trabajo de Integración Curricular</p>