

2016_DRA._CINTHIA_YANETH _GUILLEN_GUTIERREZ.pdf

por

Fecha de entrega: 05-jul-2020 01:45p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1353696719

Nombre del archivo: 2016_DRA._CINTHIA_YANETH_GUILLEN_GUTIERREZ.pdf (726.29K)

Total de palabras: 7265

Total de caracteres: 37961

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
HOSPITAL UNIVERSITARIO
"DR. JOSE ELEUTERIO GONZÁLEZ"

FACULTAD DE MEDICINA



**Utilidad del PET-CT ^{68}Ga PSMA versus TC en
pacientes con cáncer de próstata**

Por

DRA. CINTHIA YANETH GUILLÉN GUTIÉRREZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN**

Monterrey, Nuevo León; febrero del 2019

**“Utilidad del PET-CT ⁶⁸Ga PSMA versus TC en
pacientes con cáncer de próstata”**

Aprobación de la tesis:



**Dr. Hugo Enrique Solís Lara.
Director de la tesis**



**Dr. Matías Salinas Chapa.
Coordinador de Enseñanza**

**Dr. Mario Alberto Campos Coy.
Coordinador de Investigación**

**Dr. Guillermo Elizondo Riojas.
Profesor Titular del Programa**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

“A mi familia que lo son todo para mí, por el apoyo incondicional, sus consejos y motivación constante cuando más los necesité”.

“A mi prometido, quien me apoyo de manera incondicional durante la residencia y que fue mi apoyo incansable”.

“A mis amigos, compañeros y maestros por compartir sus conocimientos y sabiduría durante mi formación”.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
Capítulo I	
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	19
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	20
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	21
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	26
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	34
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	36
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA	37
Capítulo X	
10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Tipo de tratamiento recibido y frecuencia.....	26
Tabla 2. Frecuencia de Gleason Score.....	27
Tabla 3. Frecuencia de Grado de Gleason.....	27
Tabla 4. Sensibilidad y especificidad para detección de enfermedad por PET-CT.....	28
Tabla 5. Sensibilidad y especificidad para detección de enfermedad por TC.....	29
Tabla 6. Correlación entre SUVmax y grado de Gleason, APE y Edad en pacientes con tratamiento.....	31
Tabla 7. Correlación entre SUVmax, grado de Gleason y APE en pacientes sin tratamiento.....	32
Tabla 8. Concordancia para respuesta a tratamiento entre TC y PET-CT.....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Curva ROC para detección de enfermedad por PET-CT....	28
Figura 2. Curva ROC para detección de enfermedad por TC.....	29
Figura 3. Curva ROC de PET-CT para detección de enfermedad y APE <2ng/dL.....	30
Figura 4. Curva ROC para detección de enfermedad con APE <2ng/dL por TC.....	31
Figura 5. Tabla de SUVmax para Grado de Gleason.....	32
Figura 6. Correlación entre SUVmax y APE para pacientes sin tratamiento.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

- 1) **APE:** Antígeno prostático específico
- 2) **PET- CT:** Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada.
- 3) **TC:** Tomografía computarizada.
- 4) **RM:** Resonancia magnética
- 5) **PSMA:** Antígeno de membrana prostático específico
- 6) **FDG:** Fluordesoxiglucosa
- 7) **⁶⁸Ga:** radiotrazador ⁶⁸Galio
- 8) **SAG:** Sintasa de ácidos grasos

CAPÍTULO I

1.RESUMEN

Título del Estudio: Utilidad del PET-CT ⁶⁸Ga PSMA versus TC en pacientes con cáncer de próstata

Dra. Cinthia Yaneth Guillén Gutiérrez.

Candidato para el Grado de Especialista en Radiología e Imagen

Área de estudio: Radiología e Imagen

Antecedentes y Objetivos. El cáncer de próstata es actualmente la 1ª forma de cáncer más prevalente en los hombres. La supervivencia a cinco años es del 100% cuando la enfermedad es local o regional, pero se reduce al 32% con metástasis a distancia.

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilidad diagnóstica del ⁶⁸Ga-PSMA en comparación con la tomografía convencional para identificar el tumor y/o las metástasis de cáncer de próstata.

Material y Métodos. Es un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico. Se analizaron de manera retrospectiva 128 estudios de PET-CT con ⁶⁸Ga PSMA y de TC por cuatro observadores, los cuales reportaron el valor de SUVmax en el caso del PET-CT así como en los lugares de actividad neoplásica tanto para TC como para PET-CT.

Resultados. Se estudiaron 102 pacientes y de 128 estudios en total, de los cuales la edad media de la población estudiada fue de 67.7 años (44 - 87 años). El valor de APE referido oscilabade desde 0.008ng/dL a >1000 ng/dL, con un valor medio de 14.55. Dentro de las lesiones valoradas por PET-CT presenta SUVmax máximo de 128.7 con valor promedio de 19.15 en las lesiones sospechosas. De los 128 estudios, en 30 de ellos los pacientes no contaban con tratamiento previo (23.4%).

Se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100% y del 91.3% respectivamente para la detección de enfermedad original y metastásica mediante PET-CT, a diferencia de una sensibilidad y especificidad del 47.6% y 78.6% para la TC respectivamente. Se observó una correlación positiva entre el valor de SUVmax y el grado de Gleason en pacientes con tratamiento ($p=0.005$) y correlación positiva entre el valor del SUVmax y el valor de APE en aquellos pacientes sin tratamiento ($p= 0.007$).

Conclusión. El PET-CT con ^{68}Ga -PSMA tiene mayor sensibilidad y especificidad para detección de cáncer de prostata así como de la enfermedad metastásica en comparación con la TC, incluyendo aquellos pacientes con valor de APE $<2\text{ng/dl}$ en comparación con la TC. El PET-CT con ^{68}Ga -PSMA detecta mayor número de sitios de enfermedad metastásica en comparación con la TC, además existe una correlación positiva entre el grado de Gleason con el valor de SUVmax en la población en general, a diferencia de los pacientes sin tratamiento en los cuales existe una correlación positiva entre el valor de APE y el valor de SUVmax.

DIRECTOR DE TESIS: _____

DR. HUGO ENRIQUE SOLÍS LARA.

CAPÍTULO II

2. INTRODUCCIÓN.

2.1 Introducción.

El cáncer de próstata es actualmente la 1ª forma de cáncer más prevalente en los hombres¹. Tiene una incidencia de 301,500 casos nuevos cada año y es la 6ª causa de muerte por cáncer en los hombres en el mundo y la 2ª causa más común de muerte por cáncer entre los hombres en EUA². Geográficamente, la enfermedad es más común en América del Norte y el noroeste de Europa que en Asia y América del Sur³.

Los factores de riesgo establecidos incluyen la edad, el origen étnico y la historia familiar. Este último es un contribuyente en solo el 5% al 10% de los casos. Los factores ambientales, incluidas las dietas ricas en grasas saturadas y la obesidad pueden aumentar el riesgo de esta enfermedad^{4,5}. Más del 70% de los casos se diagnostican en hombres mayores de 65 años. Con el advenimiento de un método para detectar potencialmente la enfermedad mediante el análisis de antígeno prostático específico (APE) en sangre, la incidencia de cáncer de próstata aumentó rápidamente entre 1982 y 1992.

Los andrógenos son esenciales para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento de la próstata. Los efectos de los andrógenos se ejercen a través del receptor nuclear de andrógenos, ligando-dependiente de testosterona o de 5 α -dihidrotestosterona. Estas hormonas activan factores de transcripción involucrados en la proliferación y diferenciación de la célula prostática, y está presente en todos los tipos histológicos de tumores prostáticos, incluyendo el carcinoma recurrente y tumores metastásicos.^{6,7,8,9}

Afortunadamente, las tasas de mortalidad por cáncer de próstata han estado disminuyendo, particularmente desde mediados de los años noventa. Parte de la disminución puede atribuirse a un diagnóstico temprano y a una intervención terapéutica.

La supervivencia a cinco años es del 100% cuando la enfermedad es local o regional, pero se reduce al 32% con metástasis a distancia. Para todas las etapas, la supervivencia es del 99% a los 5 años, del 93% a los 10 años y del 79% a los 15 años¹⁰.

Histológicamente, el 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas que se desarrollan a partir de los acinos de los conductos prostáticos. Otros tipos histológicos incluyen el carcinoma de células pequeñas (la variante más común); carcinomas mucinosos, ductales, escamosos, sarcomatoides y de transición; tumores de células basales adenoides; y tumores mesenquimales malignos¹¹. El diagnóstico histológico de los adenocarcinomas de próstata se realiza mediante el sistema de clasificación de Gleason.

A los tumores se les asigna un grado primario sobre la base del patrón predominante de diferenciación y un grado secundario sobre la base del segundo patrón más común.

Los dos números se suman para producir una puntuación de Gleason. Las puntuaciones de Gleason de 6 o más bajas se consideran bien diferenciadas y se asocian con un buen pronóstico. Aquellos con un puntaje de Gleason de 8 a 10 tienen el peor pronóstico y el mayor riesgo de recurrencia. Los tumores con puntajes de Gleason de 7 tienen un pronóstico variable y un riesgo intermedio de recurrencia.¹²

La historia natural de la enfermedad comprende un proceso en el cual un tumor hormono-sensible y clínicamente localizado progresa hasta un estado metastásico resistente a la castración.²²

Un problema importante en el manejo de estos pacientes, es el desarrollo de recurrencia tumoral posterior al tratamiento. Esta se diagnostica mediante la evaluación sérica del APE en dos grupos de pacientes. El primero en aquellos tratados mediante prostatectomía radical, en los cuales el valor del APE en dos mediciones consecutivas debe ser ≥ 0.2 $\mu\text{g/l}$.

El otro grupo corresponde a aquellos pacientes tratados mediante radioterapia, en los que el valor de APE se ha elevado por encima del nadir y es medido en tres meses consecutivos.²³

La relevancia del diagnóstico de la recurrencia bioquímica es la detección temprana y localización de la enfermedad. Esto permite determinar el tratamiento adecuado del paciente mediante cirugía o radioterapia con intención curativa, y así evitar o retrasar los efectos adversos de la terapia sistémica. Sin embargo, el requisito previo de estos abordajes terapéuticos es una modalidad de diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, lo que corresponde a un gran desafío diagnóstico para los métodos convencionales de imagen actuales.²⁴

Las principales modalidades diagnósticas incluyen:

- Ultrasonido transrectal: Evalúa el tamaño de la próstata, sirve para guía para biopsia y colocación de fiduciales de braquiterapia. Tiene precisión limitada (62%), cuenta con falso negativo: > 40% de los cánceres^{13,14,15}.
- Resonancia Magnética (RM): tiene alta sensibilidad para la detección de tumores, por que detecta la cápsula prostática abultada, disrupción de la misma, asimetría, afección del haz neurovascular y de las vesículas seminales. Sin embargo cuenta con falsos positivos los cuales incluyen hemorragia relacionada con la biopsia, prostatitis, fibrosis, radioterapia. Los tumores en zona de transición son difíciles de diferenciar de la glándula circundante^{14,16,17,18,19}.
- Tomografía Computarizada (TC): Tiene un papel limitado en la detección debido a la mala resolución de los tejidos blandos hace que sea imposible definir la anatomía zonal. Generalmente se utiliza evaluación de la enfermedad avanzada, incluyendo linfadenopatía (sensibilidad 42%, especificidad 82%) y enfermedad metastásica ósea^{14,18,19}.
- Gamagrafía ósea: sus indicaciones incluyen detección de enfermedad metastásica ósea en pacientes con puntaje de Gleason ≥ 8 ; antígeno prostático específico ≥ 20 ng / mL; T ≥ 3 , cáncer de próstata avanzado y dolor óseo o como seguimiento post-tratamiento^{14,20}.

- PET-CT con FDG: Tiene poco papel en el diagnóstico primario o estadificación del cáncer de próstata debido a que es difícil diferenciar el cáncer de próstata de la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis. Su principal utilidad es para la detección y localización de enfermedad metastásica a distancia en el carcinoma de próstata refractario a hormonoterapia. Tiene valor predictivo positivo del 98% para metastasis viscerales y nodales no tratados¹⁹.

2.2 Antecedentes.

La imagen molecular se ha convertido en una herramienta indispensable en investigación oncológica, ensayos clínicos y en la práctica médica. Las diferentes modalidades de imagen son atractivas debido a que la mayoría de las técnicas son no invasivas o mínimamente invasivas, proporcionan datos dinámicos en tiempo real y permiten mediciones repetidas.²¹

Actualmente la imagen molecular con PET-CT utilizan una lista cada vez mayor de radiotrazadores de importancia biológica que están facilitando la precisión de los estudios de imagen. Dentro de los agentes utilizados tenemos la colina, el acetato y el antígeno de membrana prostático específico (PSMA).

2.2.1 PET-CT con ¹¹C-Acetato.

Las principales vías metabólicas para el acetato incluyen el ciclo del ácido tricarbóxico y la síntesis de lípidos y colesterol. El ¹¹C-acetato se transporta activamente a través de las membranas celulares mediante transportadores de monocarboxilato.²⁵

La sintasa de ácidos grasos (SAG) juega un papel importante en la síntesis de novo de ácidos grasos a partir de acetil-CoA, malonil-CoA, y NADPH en tejidos normales y anormales.²⁶ Sus funciones biológicas normales incluyen la producción de lecitina para el surfactante pulmonar, el suministro de componentes grasos en la leche materna, y la conversión y almacenamiento de energía en el hígado y tejido adiposo. Las células cancerosas humanas no almacenan lípidos sino las incorporan en las membranas celulares como fosfolípidos. La SAG se sobreexpresa en muchos cánceres, particularmente en el cáncer de próstata.²⁵

El grado en que las diversas rutas metabólicas de lípidos y sus rutas individuales contribuyen a la retención de ¹¹C-acetato en el tejido tumoral no se comprende del todo.

Sin embargo, la incorporación en la síntesis de lípidos, y más específicamente en la membrana de lípidos, parece explicar en gran parte la retención preferencial del ^{11}C -acetato en el cáncer de próstata, mientras que la oxidación de ácidos grasos juega un papel limitado, en su caso.²⁷

En resumen, la literatura disponible sobre la detección en el cáncer de próstata primario con ^{11}C -acetato es limitado. Por lo cual, sugiere que ^{11}C -acetato no puede ser propuesto para la detección del cáncer de próstata (debido a los niveles de captación de trazador comparables entre cáncer, hiperplasia, e incluso el tejido normal de la próstata) y en el caso del cáncer de próstata recurrente, puede ser detectado con ^{11}C -acetato, pero el grado de detección está relacionado con los niveles de APE en suero, y es limitada en pacientes que tienen niveles séricos de APE <3 ng/ml.²⁵

2.2.2 PET-CT con colina.

La colina es una base de amonio cuaternario que se utiliza como precursor para la biosíntesis de fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina [lecitina]), que son componentes esenciales de todas las membranas celulares. El primer paso en la síntesis de fosfatidilcolina es la fosforilación de la colina, que es catalizada por la colina quinasa. La colina quinasa se distribuye ampliamente en los tejidos como el cerebro, el hígado y de pulmón.^{28,29}

La carcinogénesis se caracteriza por el aumento en la proliferación celular. Se ha sugerido que la transformación maligna de las células está asociada con una mayor actividad de la colina quinasa, resultando así en un aumento de los niveles de fosforilcolina. Por lo tanto, esto demuestra que los tumores que progresan contienen grandes cantidades de fosfolípidos, principalmente fosfatidilcolina.²⁸

Muchos estudios de espectroscopia con resonancia magnética han demostrado un alto contenido de fosforilcolina en la mayoría de los cánceres, mientras que en los tejidos normales correspondientes, este metabolito de colina está presente en niveles bajos, lo cual proporciona la justificación para el uso de colina radiomarcada en los estudios de PET oncológicos.³⁰

En la detección de ganglios linfáticos y micro metástasis menores a 5 mm, el PET-CT con colina parece tener un valor limitado. El fracaso para detectar las pequeñas metástasis en los ganglios linfáticos podría ser debido a la resolución limitada de los escáneres PET; La principal utilidad de la colina radiomarcada es en la estadificación primaria de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, para excluir metástasis a distancia cuando se planea el tratamiento quirúrgico. La formación de imágenes PET/CT con colina radiomarcada ha demostrado desempeñar un papel significativo en la evaluación para el diagnóstico de enfermedad recurrente después del tratamiento inicial.³⁰

2.2.3 PET-CT con PSMA.

El PSMA es una glicoproteína de membrana tipo II, está compuesto de 750 amino ácidos en la membrana (100-200 kDa), cuenta con un segmento intramembranoso de 24 amino ácidos y un dominio extracelular de 707 amino ácidos^{31,32,33,34,35}. El PSMA se une al ⁶⁸Galio el cual tiene vida media de 68 minutos.

Este antígeno se expresa tanto en el tejido prostático como las glándulas salivales, mucosa duodenal, células tubulares proximales renales, células neuroendocrinas en las criptas del colon. Sin embargo, se sobre-expresa de 100 a 1000 veces más en pacientes con cáncer de próstata en comparación con tejido prostático normal y tiene sobreexpresión selectiva en 90-100% de las lesiones tumorales locales del cáncer de próstata, adenopatía y metástasis óseas, por lo que es un marcador tisular confiable para cáncer de próstata.

El aumento de la expresión de PSMA se correlaciona con aumento del grado tumoral, estadio patológico, aneuploidía y recurrencia bioquímica, también aumenta su expresión cuando los tumores se convierten en independientes de andrógenos y también después de la terapia antiandrogénica, por lo que tiene potencial como indicador temprano de progresión tumoral después de terapia antiandrogénica y puede jugar un rol como factor pronóstico para la recurrencia de la enfermedad.

En comparación con los informes en la literatura que indican las tasas de detección entre el 34% y el 88% para ^{11}C -colina, 43% -79% para ^{18}F -colina, y del 59% -80% para ^{11}C -acetato, los ligandos de ^{68}Ga -PSMA PET-CT ofrecen una eficacia de detección sustancialmente mayor.^{36,37,38}

Las indicaciones del PET-CT con PSMA incluyen:

Recurrencia bioquímica post tratamiento radical: Recurrencia bioquímica ocurre en hasta 50% de los pacientes con PR o radioterapia. >25% en 7 – 8 años. La detección del sitio de recurrencia evita tratamiento localizado no útil en recurrencia sistémica y los efectos adversos de la terapia sistémica en casos de recurrencia local. Estudios de imagen convencionales tienen baja tasa de diagnóstico para detectar recurrencia local y metástasis ganglionar y ósea. Mientras que el gammagrama óseo tiene tasa de detección <5% para APE < 7 ng/mL, el ^{68}Ga -PSMA tiene la habilidad de detectar enfermedad metastásica con un volumen bajo y a tasas bajas de APE.^{18,39}

Estadificación local: el PSMA tiene sensibilidad moderada del 67%, con alta precisión para la detección de involucro de las vesículas seminales 86%.^{18,39}

Estadificación ganglionar previo a prostatectomía radical: La linfadenectomía puede agregar morbilidad significativa a la prostatectomía radical por lo que una estadificación más precisa puede cambiar su manejo. El PET-CT con ^{68}Ga -PSMA tiene sensibilidad 65% y especificidad 98%.^{18,39}

Respuesta a tratamiento: Generalmente es subóptimo por medio de RECIST 1.1 y es difícil por gammagrafía ósea por el **fenómeno flama**. El PET-CT con ^{68}Ga -PSMA puede ser más confiable que el uso de colina o estudios de imagen convencionales pero se necesita investigación para su validación.^{18,39,40}

La utilización reciente de ^{68}Ga -PSMA en PET-CT demostró una alta especificidad para células tumorales que expresan PSMA tanto en el análisis de los pacientes y para la estadificación ganglionar, validado por disección amplia de ganglios linfáticos pélvicos.^{41,42}

En otro estudio se corrobora la eficacia del ^{68}Ga -PSMA PET-CT en la detección de lesiones sugerentes de actividad tumoral correlacionado con el valor de APE, en el cual se observó que los pacientes con valor > 2 ng/ml, la tasa de detección fue superior al 95% y de hasta un 72% en los pacientes con valor de APE < 2 ng/ml, así como en relación con el grado histológico en relación al Gleason con rangos superiores a 80% en pacientes con Gleason < 7 .⁴²

CAPÍTULO III

3. HIPOTESIS.

3.1 Hipótesis.

3.1.1 Hipótesis verdadera.

El PET-/CT con ^{68}Ga -PSMA utilizado para evaluar pacientes con cáncer de próstata es más sensible y específico en identificar el tumor y las metástasis en comparación con la TC.

El PET-CT con ^{68}Ga -PSMA utilizado para evaluar pacientes con cáncer de próstata no es más sensible y específico en identificar el tumor y las metástasis en comparación con la TC.

3.1.2 Hipotesis nula

El TC utilizado para evaluar pacientes con cáncer de próstata es más sensible y específico en identificar el tumor y las metástasis en comparación PET-CT con ^{68}Ga -PSMA.

3.2 Justificación.

La creciente evidencia apunta hacia el ^{68}Ga -PSMA como el método que ofrece mayor exactitud diagnóstica, comparado con los estudios convencionales de TC para la detección de cáncer de próstata. Este argumento respalda el esfuerzo de nutrir la investigación con el objetivo de lograr la consideración de implementar el ^{68}Ga -PSMA PET-CT como parte del algoritmo diagnóstico y la evaluación integral del paciente con dicha patología.

CAPÍTULO IV

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivos.

4.1.1 Objetivo primario.

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilidad diagnóstica del ^{68}Ga -PSMA en comparación con la tomografía convencional para identificar el tumor y/o las metástasis de cáncer de próstata.

4.1.2 Objetivos secundarios.

- a) Conocer utilidad diagnóstica del ^{68}Ga -PSMA en subgrupos de pacientes (estadiaje, re-estadiaje y/o recurrencia bioquímica).
- b) Conocer la sensibilidad del ^{68}Ga -PSMA en lesiones sospechosas de actividad tumoral para aquellos pacientes con APE < 2 ng/ml comparado con la TC
- c) Identificar el valor agregado del ^{68}Ga -PSMA para la detección de enfermedad metastásica en comparación con la TC.

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1 Diseño del estudio.

Estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo. En el que se incluyeron pacientes que fueron referidos a la unidad PET-CT del Centro Universitario de Imagen diagnóstica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para la realización de PET-CT con ⁶⁸Ga-PSMA en el periodo comprendido entre abril de 2016 a julio 2019.

5.2 Población.

Se incluirán los estudios de pacientes masculinos mayores de dieciocho años, con diagnóstico de cáncer de próstata, los cuales contaban con valor del APE, a los que se les realizó estudio de PET-CT con ⁶⁸Ga-PSMA. Teniendo un total de 135.

5.2.2 Cálculo de la muestra.

Utilizando una formula para una prueba diagnóstica con el objetivo de demostrar que el uso de PET tiene una sensibilidad y/o especificidad de al menos 91 % para determinar lesiones sospechas con actividad tumoral, con una confianza del 95% y una precisión de 10%, se requiere una muestra mínima de 126 pacientes a los cuales se les realizaran ambos procedimientos diagnósticos.

Formula para prueba diagnóstica

$$N = \frac{4(Z\alpha)^2(pq)}{IC^2}$$

za ²	1.96
p	0.91
q	0.09
IC	0.1

5.2.3 Criterios de selección de pacientes

5.2.3.1 Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años.
- Individuos con sospecha o con diagnóstico de cáncer de próstata que se hayan realizado el PET-CT con ⁶⁸Ga-PSMA en nuestro servicio.

5.2.3.2 Criterios de exclusión

- Individuos con sospecha o con diagnóstico de cáncer de próstata que tengan estudio PET-CT previo con otro radiofármaco 24 hrs antes del estudio.
- Individuos con sospecha o con diagnóstico de cáncer de próstata con biopsia reciente de al menos 7 días previos a la realización del estudio.
- Individuos con diagnóstico de cáncer de próstata que hayan recibido tratamiento con radioterapia de al menos 2 semanas previas a la realización del estudio.

5.2.3.3 Criterios de eliminación

- Durante la revisión de estudios, aquellos que no se encuentren completos en el sistema de almacenamiento PACS/RIS del departamento de Radiología e Imagen.

5.3 Estudio de PET/CT

Todos los estudios fueron realizados en un equipo PET/CT (Discovery elite 690, PET de alta resolución con cristales LYSO y CT de 16 detectores). Las imágenes tomográficas se obtuvieron con colimación de FOV único de 70cm, velocidad de la mesa de 27.5 cm por segundo, intervalo de corte de 3.75 mm, con 150-300 mA y 120 kV, matriz de 512 x 512. Las imágenes PET se adquirieron con corrección de atenuación con el FOV de la tomografía, con intervalos de cama de 20-25 cm, con duración por cama de 3 minutos.

5.3.1 Protocolo de estudio

A los pacientes se les administró vía endovenosa el ⁶⁸Ga-PSMA a dosis de 185-250 MBq, después de 60 minutos de reposo se obtuvieron imágenes desde el cráneo hasta el tercio proximal de los muslos. Para el estudio de CT se les administró a todos los pacientes agua como contraste oral negativo, excepto a los pacientes que tuvieran antecedentes quirúrgicos en próstata a quien se le administro material de contraste positivo.

5.3.2 Análisis prospectivo de los estudios de PET-CT

Para la evaluación de los estudios de PET-CT incluidos en este protocolo de investigación, los estudios serán valorados por dos grupos de radiólogos, un grupo de 2 radiólogos expertos en el área de tórax/abdomen valorarán la parte tomográfica de manera independiente del estudio PET-CT ya realizado, el segundo grupo de radiólogos con curso de alta especialidad en PET-CT valorarán la parte de imagen molecular; se hará una correlación de concordancia entre los observadores de cada grupo, en caso de discrepancia se reunirán para llegar a un acuerdo, de continuar la discrepancia un tercer radiólogo experto en tórax y abdomen o experto en PET-CT valorarán dichos estudios. Todos los revisores tendrán acceso a la información clínica del paciente, como se hace de manera rutinaria.

Para la evaluación de los estudios PET-CT se realizará un análisis semicuantitativo mediante la colocación de áreas de interés (ROI) en las lesiones sospechosas de actividad tumoral, para obtener así el valor de captación estandarizado máximo (SUVmax).

Respecto a la evaluación de la tomografía de los estudios PET-CT, se tomarán como lesiones sospechosas aquellas que midan más de 1cm en su eje mayor, excepto si son lesiones ganglionares donde la medida deberá ser más de 1.5cm en su eje menor; así como la mención del resto de las lesiones sospechosas que no cumplan con el rubro antes mencionado.

5.4 Obtención del consentimiento informado

Debido a la naturaleza del estudio retrospectivo, no es necesario la expedición de consentimiento informado.

5.5 Análisis estadístico

Las variables categoricas serán reportadas con frecuencias y porcentajes y las variables numericas con medidas de tendencia central y dispersión como media y desviacion estandar. Las variables categoriacas se compararan con χ^2 de Pearson y/o test exacto de Fisher en caso de tablas de 2x2 y las variables numéricas con t de Studen previa comprobación de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para determinar el punto de corte de SUVmax se utilizará curvas ROC y empleando el indice de Youden se seleccionará el valor con mayor sensibilidad y especificidad. Los valores predictivos y de sensibilidad, especificidad se reportarán en tablas de contingencia. La concordancia interobservador se realizará con Kappa de Cohen. El análisis estadístico se realizó con SPSS v24 (IBM, Armonk, NY) y Stata Statistical Software: Release 16. Valores <0.05 serán considerados estadísticamente significativos.

5.6 Mecanismo de confidencialidad

Para asegurar la confidencialidad de cada individuo se utilizarán códigos alfanuméricos especiales de identificación. Los registros de papel se mantendrán en un lugar cerrado y protegido en el cual sólo el equipo de investigación tendrá acceso. La base de datos digital se almacenará en un equipo de cómputo el cual tendrá clave de acceso conocida únicamente por el equipo médico de investigación.

Capítulo VI

6. RESULTADOS

Se estudió una muestra de 102 pacientes y de 128 estudios en total, de los cuales la edad media de la población estudiada fue de 67.7 años (44 - 87 años). El valor de APE referido oscilabade desde 0.008ng/dL a >1000 ng/dL, con un valor medio de 14.55

Dentro de las lesiones valoradas por PET-CT presenta SUVmax máximo de 128.7 con valor promedio de 19.15 en las lesiones sospechosas. De los 128 estudios, en 30 de ellos los pacientes no contaban con tratamiento previo (23.4%). El tratamiento de los 98 estudios restantes incluía cirugía convencional, cyberknife, bloqueo hormonal, radioterapia y quimioterapia (Tabla 1).

Tratamiento	Pacientes	Porcentaje
Cirugía	46	35.9
Cyberknife	3	2.3
Bloqueo hormonal	68	53.1
Quimioterapia	18	14.1
Radioterapia	40	31.3

Tabla 1. Tipo de tratamiento recibido y frecuencia.

Se cuenta con el reporte histopatológico en 88 estudios (68.75%). De estos pacientes el score de Gleason varía de 4 a 10, y el grado de Gleason de 1 al 5 (Tabla 2 y Tabla 3).

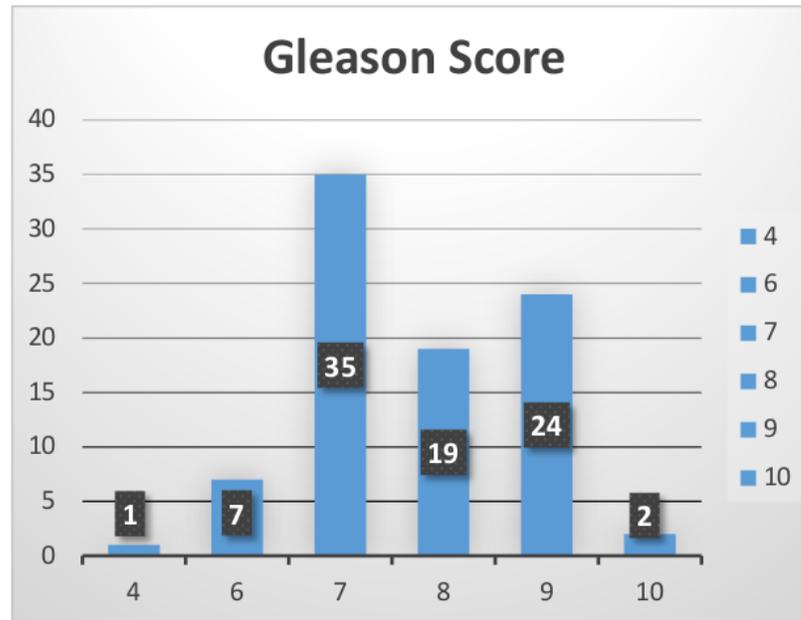


Tabla 2. Frecuencia de Gleason Score

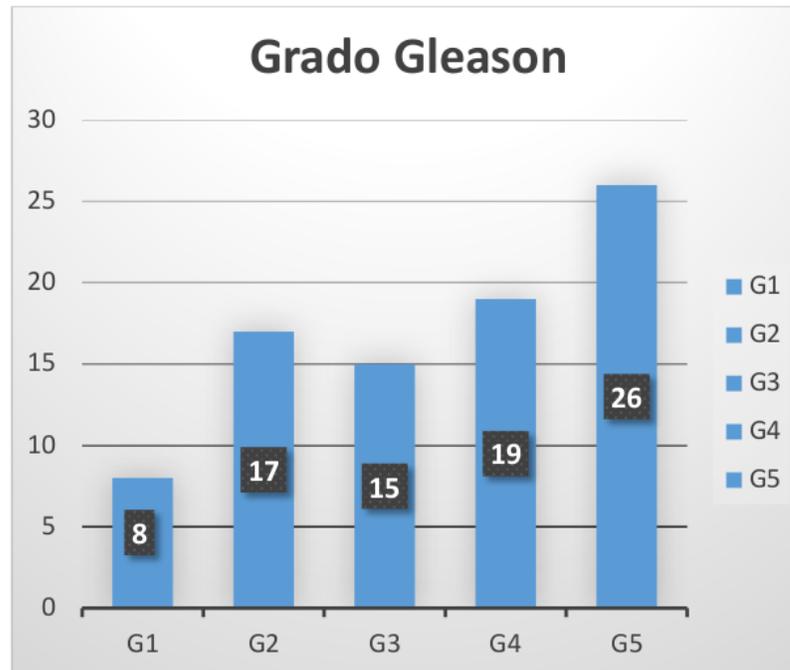


Tabla 3. Frecuencia de Grado de Gleason.

Se realizaron Curvas ROC para valorar sensibilidad y especificidad para detección de enfermedad en diferentes localizaciones para TC y PET-CT (Tabla 4 y 5; Figuras 1 y 2).

	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva
General	100%	91.3%	0.95
Lecho quirúrgico	80%	99%	0.89
Próstata	98.55%	91.53%	0.95
Ganglios	98%	97.4%	0.97
G. Pélvicos	97.7%	94.1%	0.95
G. Retroperitoneales	96%	99%	0.97
G. Mediastinales	100%	100%	1
G. Cervicales	100%	99%	0.99
Hueso	94.44	98.91%	0.96

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad para detección de enfermedad por PET-CT.

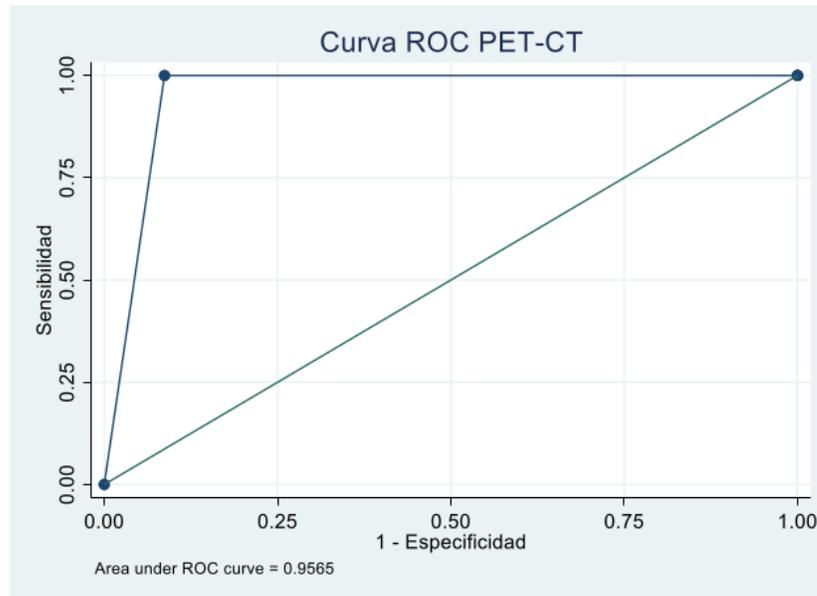


Figura 1. Curva ROC para detección de enfermedad por PET-CT.

	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva
General	47.6%	78.26%	0.62
Lecho quirúrgico	20%	94.92%	0.57
Próstata	11.59%	100%	0.55
Ganglios	35.3%	92.21%	0.63
G. Pélvicos	32.56%	96.47%	0.64
G. Retroperitoneales	32%	98%	0.65
G. Mediastinales	33.3%	96.55%	0.64
G. Cervicales	11.11%	98.32%	0.54
Hueso	75%	91.3%	0.83

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad para detección de enfermedad por TC.

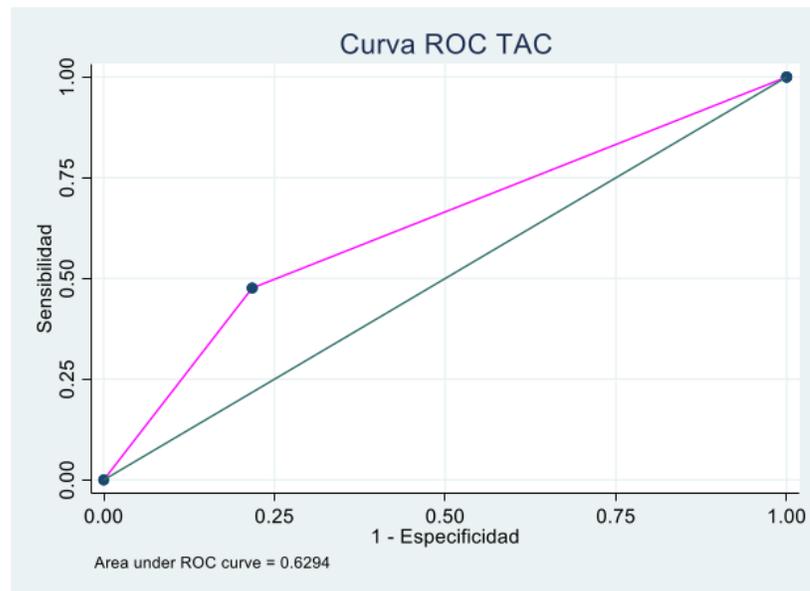


Figura 2. Curva ROC para detección de enfermedad por TC.

También se obtuvieron Curvas ROC para valorar sensibilidad y especificidad para detección de enfermedad en pacientes con valor de APE menor de 2ng/dL para TC y PET-CT (Figuras 3 y 4).

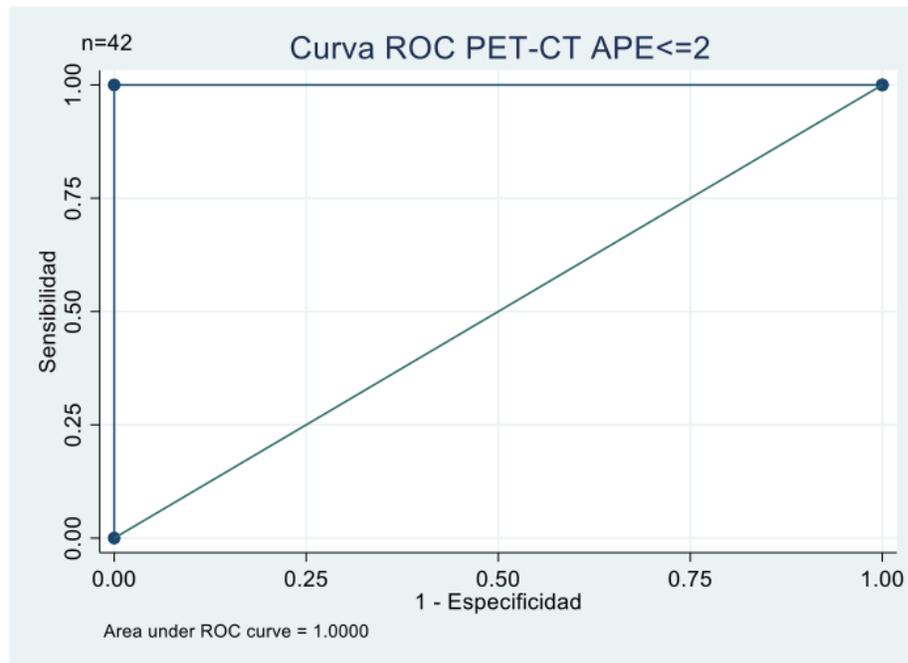


Figura 3. Curva ROC de PET-CT para detección de enfermedad y APE <2ng/dL.

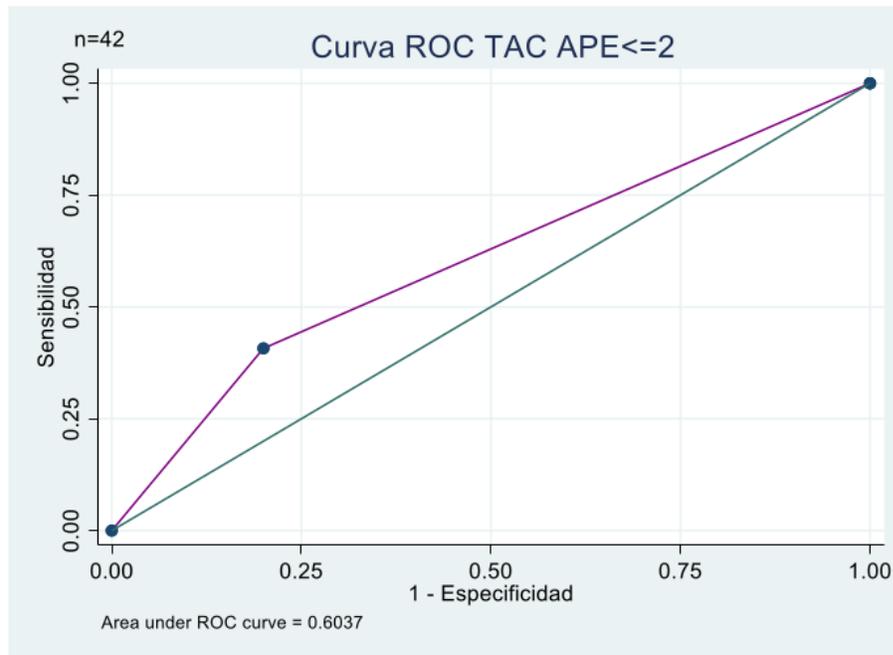


Figura 4. Curva ROC para detección de enfermedad con APE <2ng/dL por TC.

Se valoró la detección del número de sitios de enfermedad metastásica obteniendo un número de 133 sitios por PET-CT y de 79 sitios por TC.

Se obtuvo una correlación positiva entre el grado de Gleason y el SUVmax en pacientes con tratamiento con $p= 0.005$ (Tabla 6 y Figura 5).

SUVmax	Coef	P	IC 95%
Grado Gleason	6.2	0.005	1.97 - 10.16
APE	0.1716	0.51	-0.034 - 0.068
Edad	0.64	0.105	-0.13 - 1.42

Tabla 6. Correlación entre SUVmax y grado de Gleason, APE y Edad en pacientes con tratamiento.

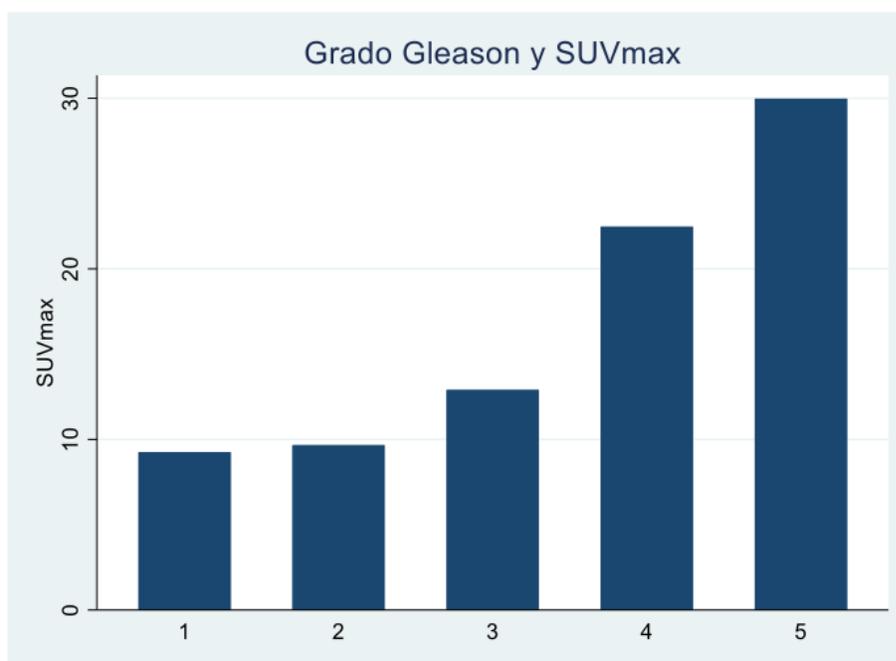


Figura 5. Tabla de SUVmax para Grado de Gleason.

También se valoró la correlación positiva entre el SUVmax y el grado del Gleason así como el APE en pacientes sin tratamiento (Tabla 7 y Figura 6).

SUVmax	Coef	P	IC 95%
Grado Gleason	0.008	0.415	-0.013 - 0.3
APE	0.61	0.007	-2.45 - 24.44

Tabla 7. Correlación entre SUVmax, grado de Gleason y APE en pacientes sin tratamiento.

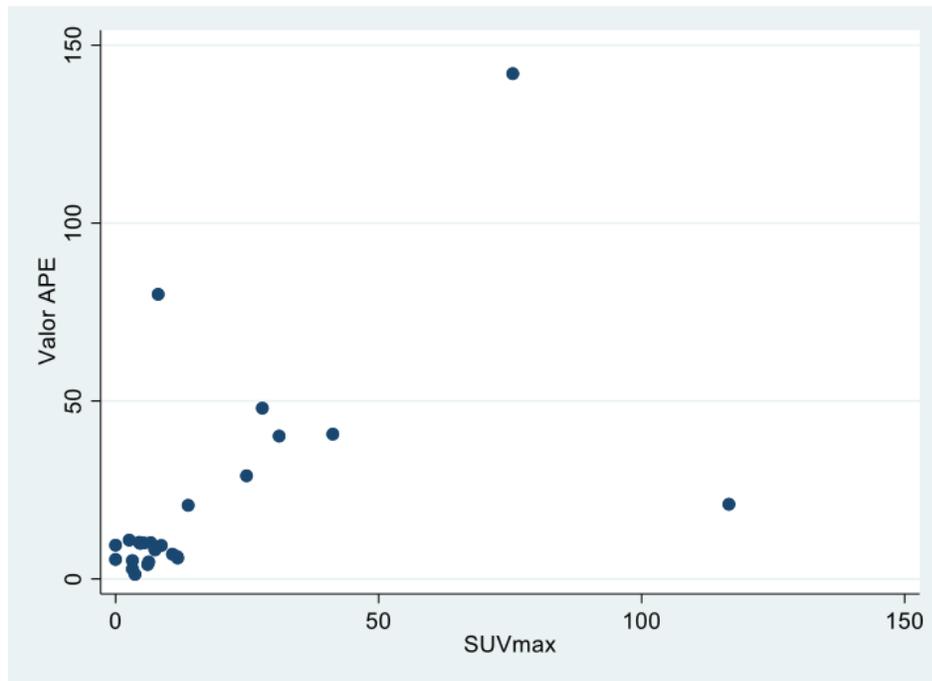


Figura 6. Correlación entre SUVmax y APE para pacientes sin tratamiento.

De los 102 pacientes, 21 contaron con estudios de seguimiento por lo que se analizó la concordancia para la respuesta a tratamiento entre la TC y el PET-CT (Tabla 8).

	N21 (%)
Concordancia	10 (47.6)
Infraestadificación	9 (42.9)
Sobreestadificación	2 (9.5)

Tabla 8. Concordancia para respuesta a tratamiento entre TC y PET-CT.

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN

El PET-CT con ^{68}Ga -PSMA tiene mayor sensibilidad y especificidad para detección de cáncer de prostata así como de la enfermedad metastásica en comparación con la TC y para detección de tumor en pacientes con valor de APE $<2\text{ng/dl}$ en comparación con la TC⁴³.

Estan reportadas sensibilidades que generalmente varían entre 87 y 98% y especificidades entre 91 y 96%⁴³ para detectar la enfermedad intraprostática, los cuales asemejan a las mostradas en nuestro estudio.

Los datos metaanalíticos para TC sugieren una sensibilidad del 39 al 42% y una especificidad del 82%⁴⁴.

La detección de metástasis ganglionar es superior con PSMA PET / CT en comparación con CT y MRI. Sensibilidad fue del 65,9% y del 68,3%, con una especificidad de del 98,9%, por lo que el PET-CT con ^{68}Ga -PSMA mayor número de sitios de enfermedad metastásica en comparación con la TC y su importancia radica en la determinación del tratamiento del paciente. De igual manera esta descrito que el ^{68}Ga -PSMA detecta mas lesiones metastásicas óseas que la tomografía⁴⁵.

Uprimny et. al demostraron que los tumores con GS de 6, 7a (3 + 4) y 7b (4 + 3) mostraron una absorción de ^{68}Ga -PSMA significativamente menor, con una mediana de SUVmax de 5.9, 8.3 y 8.2, respectivamente, en comparación con pacientes con GS > 7 (mediana SUVmax: 21,2; $p < 0,001$)⁴⁶.

Otros estudios encontraron una correlación significativa entre los niveles de PSA y el promedio SUV y una correlación significativa entre el puntaje de Gleason y el promedio SUV en pacientes sin tratamiento. Sin embargo hay otros donde no hubo diferencia entre el Gleason 7 (3+4) y el Gleason 7 (4+3), con una mediana de SUVmax de 8.3 y 8.2, respectivamente ($p = 1.000$)^{46,47}.

En nuestro estudio se observó que en pacientes sin tratamiento existe una correlación positiva entre el valor de APE y el valor de SUVmax. Sin embargo no hubo una correlación significativa entre el valor del SUVmax y el grado de Gleason, a diferencia de los pacientes que si habían recibido tratamiento donde se observó una correlación positiva entre el SUVmax y el grado de Gleason; en estos pacientes también se observó una diferencia significativa entre el valor de SUVmax entre el G2 y G3 de Gleason.

El papel de ⁶⁸Ga PSMA PET / CT en el seguimiento de la respuesta al tratamiento sigue sin estar claro. Algunos estudios demostraron una correlación entre los parámetros metabólicos y la respuesta bioquímica, así como una superioridad potencial de estos parámetros sobre la TC en la evaluación de la respuesta al tratamiento⁴⁸.

Los hallazgos del presente estudio mostraron que existe una concordancia del 47% para la respuesta a tratamiento entre el PET-CT con ⁶⁸Ga-PSMA y la TC con sobreestimación del 10% e infraestimación del 43%.

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN

El PET-CT con ^{68}Ga -PSMA tiene mayor sensibilidad y especificidad para detección de cáncer de prostata así como de la enfermedad metastásica en comparación con la TC, incluyendo aquellos pacientes con valor de APE $<2\text{ng/dl}$ en comparación con la TC.

El PET-CT con ^{68}Ga -PSMA detecta mayor número de sitios de enfermedad metastásica en comparación con la TC, además existe una correlación positiva entre el grado de Gleason con el valor de SUVmax en la población en general, a diferencia de los pacientes sin tratamiento en los cuales existe una correlación positiva entre el valor de APE y el valor de SUVmax.

Existe una concordancia del 50% para la respuesta a tratamiento entre el PET-CT con ^{68}Ga -PSMA y la TC, lo cual tiene importancia clínica elevada debido al cambio en el tratamiento que esto puede significar.

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9–29.
2. Surveillance, epidemiology, and end results program. National Cancer Institute.
3. Silverman, Paul M., M.D. *Oncologic Imaging*, 2012, Chapter 22.
4. Grossfeld GD, Carroll PR. Prostate cancer early detection: a clinical perspective. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):173–180.
5. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:519-527.
6. Trapman J., and Brinkmann A.O.: The androgen receptor in prostate cancer. *Pathol Res Pract* 1996; 192: pp. 752-760
7. Culig Z., Hobisch A., Hittmair A., et al: Androgen receptor gene mutations in prostate cancer: implications for disease progression and therapy. *Drugs Aging* 1997; 10: pp. 50-58
8. Culig Z., Klocker H., Bartsch G., et al: Androgen receptors in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9: pp. 155-170
9. Jenster G.: The role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: pp. 407-421
10. *CancerFacts&Figures*.Atlanta:AmericanCancerSociety;2003:16-17.
11. Paner GP et al: Best practice in diagnostic immunohistochemistry: prostate carcinoma and its mimics in needle core biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 132(9):1388-96, 2008
12. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol*. 2002; 167:2440-2442.
13. Higgins LJ, Pomper MG. The evolution of imaging in cancer: current state and future challenges. *Semin. Oncol*. 2011;18:3–15.
14. Beresford MJ et al: A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 22(1):46-55, 2010
15. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy. Correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001; 219: 432–439.
16. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007;63(3):335–350.

17. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localising prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 2009;19(3):770–778.
18. Hofman M, Iravani A. Gallium-68 Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *PET Clinics*. 2017;12(2):219-234.
19. Souvatzoglou M, Gaertner F, Schwarzenboeck S, Beer A, Schwaiger M, Krause B. PET/CT for the diagnosis, staging and restaging of prostate cancer. *Imaging in Medicine*. 2011;3(5):571-585.
20. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated. *BJU Int* 2004;94(3):299–302.
21. Kuhajda F.P.: Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. *Cancer Res* 2006; 66: pp. 5977-5980.
22. Small E.J.: Prostate cancer, incidence, management and outcomes. *Drugs Aging* 1998; 13: pp. 71-81.
23. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, Van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546–51.
24. Kosuri S, Akhtar NH, Smith M, Osborne JR, Tagawa ST. Review of salvage therapy for biochemically recurrent prostate cancer: the role of imaging and rationale for systemic salvage targeted anti-prostate-specific membrane antigen radioimmunotherapy. *Adv Urol* 2012;2012:921674.
25. Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS. PET Imaging of Prostate Cancer Using 11C-Acetate. *PET clin*. 2009;4(2):163-172.
26. Kuhajda F.P.: Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. *Cancer Res* 2006; 66: pp. 5977-5980.
27. Yoshimoto M., Waki A., Yonekura Y., et al: Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. *Nucl Med Biol* 2001; 28: pp. 117-122.
28. Zeisel S.H.: Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Annu Rev Nutr* 1981; 1: pp. 95-121
29. Roivainen A., Forsback S., Gronroos T., et al: Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: pp. 25-32.
30. Beheshti M and Langsteger W. PET Imaging of Prostate Cancer Using Radiolabeled Choline. *PET Clin* 4 (2009) 173–184.
31. Antunes AA, Leite KR, Sousa-Canavez JM, Camara-Lopes LH, Srougi M. The role of prostate specific membrane antigen and pepsinogen C tissue expression as an adjunctive method to prostate cancer diagnosis. *J. Urol*. 2009;181:594–600.

32. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J. Cell. Bio-chem.* 2004;91:528–539.
33. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, Penetrante R. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neo-plastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adeno-carcinoma: an immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology.* 2007;50:472–483.
34. Rovenska M, Hlouchova K, Sacha P, Mlcochova P, Horak V, Zamecnik J, Barinka C, Konvalinka J. Tissue expression and enzymologic characterization of human prostate specific membrane antigen and its rat and pig orthologs. *Prostate.* 2008;68:171–182.
35. Silver DA, Pellicer L, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin. Cancer. Res.* 1997;3:81–85.
36. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:518–527.
37. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Evaluation of [18F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:253–263.
38. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:518–527.
39. Fendler W, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2017;44(6):1014-1024.
40. Gorin M, Rowe S, Denmeade S. Clinical Applications of Molecular Imaging in the Management of Prostate Cancer. *PET Clinics.* 2017;12(2):185-192.
41. Eiber M, Maurer T, Beer A, et al. Prospective evaluation of PSMA-PET imaging for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2014;55(suppl 1):20.
42. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015 May;56(5):668-74.
43. Kirsten Bouchelouche. Advances in PSMA Positron Emission Tomography (PET) of Prostate Cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018 May; 30(3): 189–196.

44. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ^{68}Ga -Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Perera et. al. EUROPEAN UROLOGY 70 (2016) 926–937
45. Sachpekidis C, Bäumer P, Kopka K, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. ^{68}Ga -PSMA PET/CT in the evaluation of bone metastases in prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jun;45(6):904-912
46. Uprimny C et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Jun;44(6):941-949.
47. Sachpekidis C1, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. ^{68}Ga -PSMA-11 Dynamic PET/CT Imaging in Primary Prostate Cancer. Clin Nucl Med. 2016 Nov;41(11):e473-e479
48. Kuten, J., Sarid, D., Yossepowitch, O. et al. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for monitoring response to treatment in metastatic prostate cancer: is there any added value over standard follow-up?. EJNMMI Res 9, 84 (2019) doi:10.1186/s13550-019-0554-1

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.

DRA. CINTHIA YANETH GUILLÉN GUTIÉRREZ.

Candidata para obtención de grado de

Especialista en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Tesis: Utilidad del PET-CT ⁶⁸Ga PSMA versus TC en pacientes con cáncer de próstata

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud.

Nacida en Cd. Victoria, Tamaulipas, el 4 de septiembre de 1990, curse mi educación básica en dicha ciudad. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León con grado de Médico Cirujano y Partero de la Generación 2008-2014. Servicio social realizado en el departamento de Imagen Diagnóstica y Terapéutica. Ingreso en el 2016 a la especialidad de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica en el Centro Universitario de Imagen Diagnóstica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Rotación internacional en el tercer año de residencia en el Hospital Garrahan en Buenos Aires, Argentina, en el área de pediatría bajo la tutoría del Dr. José Lipsich así como otra rotación nacional en el Instituto de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán en el área de neurorradiología bajo la tutoría del Dr. Jesús A. Higuera. Actualmente a punto de finalizar la especialidad y en espera de poder iniciar el Curso de Alta Especialidad en Radiología Pediátrica.

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

INDICE DE SIMILITUD

3%

FUENTES DE
INTERNET

2%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

1%

★ tesis.ucsm.edu.pe

Fuente de Internet

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 5 words

Excluir bibliografía

Activo

NOTA FINAL

/0

COMENTARIOS GENERALES

Instructor

PÁGINA 1

PÁGINA 2

PÁGINA 3

PÁGINA 4

PÁGINA 5

PÁGINA 6

PÁGINA 7

PÁGINA 8

PÁGINA 9

PÁGINA 10

PÁGINA 11

PÁGINA 12

PÁGINA 13

PÁGINA 14

PÁGINA 15

PÁGINA 16

PÁGINA 17

PÁGINA 18

PÁGINA 19

PÁGINA 20

PÁGINA 21

PÁGINA 22

PÁGINA 23

PÁGINA 24

PÁGINA 25

PÁGINA 26

PÁGINA 27

PÁGINA 28

PÁGINA 29

PÁGINA 30

PÁGINA 31

PÁGINA 32

PÁGINA 33

PÁGINA 34

PÁGINA 35

PÁGINA 36

PÁGINA 37

PÁGINA 38

PÁGINA 39

PÁGINA 40

PÁGINA 41
