



# Enfermedad de Paget como causa de falso positivo en el PET/CT con $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en pacientes con Cáncer de Próstata.

Periodo 2016 – 2021 Montevideo, Uruguay.

Metodología Científica II - 2022 - Grupo 72

Nº Registro 7186721

## **Autores:**

Blanc, Florencia<sup>1</sup>

Cabrera, Valentina<sup>1</sup>

Cuadro, Agustina<sup>1</sup>

Dini, Giovanna<sup>1</sup>

Gómez, Paula<sup>1</sup>

Quevedo, Andrea Carolina<sup>1</sup>

## **Orientadores:**

Prof. Director Dr. Alonso, Omar<sup>2,3</sup>

Prof. Adjunto Dr. Dos Santos, Gerardo<sup>2,3</sup>

## **Instituciones participantes:**

<sup>1</sup>Ciclo de Metodología Científica II 2022, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup>Centro Uruguayo de Imagenología Molecular.

<sup>3</sup>Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

## **Índice de contenidos**

Resumen.....	Pág 3
Introducción.....	Pág 5
Objetivos.....	Pág 12
Metodología.....	Pág 13
Resultados.....	Pág 17
Discusión.....	Pág 23
Conclusión.....	Pág 26
Bibliografía.....	Pág 27
Agradecimientos.....	Pág 29
Anexos.....	Pág 30

## **Índice de figuras**

Figura 1- Síntomas presentados por los pacientes.....	Pág 18
Figura 2- Resultados del PET/CT.....	Pág 19
Figura 3- Hueso que presenta dudas diagnóstica.....	Pág 20
Figura 4- Resultados del centellograma óseo.....	Pág 20
Figura 5- Resultados de la tomografía computada.....	Pág 21
Figura 6- Recuento de verdaderos y falsos positivos para metástasis óseas.....	Pág 21
Figura 7- Paciente con lesión metastásica ósea.....	Pág 22
Figura 8- Paciente con Enfermedad de Paget.....	Pág 22

## **RESUMEN**

**Introducción:** El cáncer de próstata (CP) es el cáncer más prevalente en hombres en Uruguay. Los estudios de PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA son actualmente la pieza angular en su estadificación y re-estadificación. Sin embargo, es un estudio que posee fuentes de falsos positivos, como la Enfermedad de Paget.

**Objetivo:** Evaluar la Enfermedad de Paget como posible causa de resultados falsos positivos para enfermedad metastásica, en pacientes con CP en diferentes escenarios clínicos estudiados con <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo mediante la búsqueda de las palabras claves “Cáncer de próstata” y “Enfermedad de Paget” en la base de datos del Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM). Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata confirmados por anatomía patológica, con criterios de recaída bioquímica y/o estadificación inicial, referidos al CUDIM entre el año 2016 y 2021 para la realización de un PET/CT, con imágenes sugestivas de Enfermedad de Paget. Se registraron variables clínicas y paraclínicas de cada paciente.

**Resultados:** Obtuvimos un total de 19 pacientes, 5 de ellos en estadificación inicial y 14 en recaída bioquímica. En el estudio de PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA 73,6% de los pacientes presentaban captación a nivel prostático y 52,6% ganglios positivos. El hueso que presentó mayores dudas diagnósticas fue el coxal. Se encontraron hallazgos patológicos en el 57,9% de los centellogramas óseos y en el 26,3% de las tomografías. Se determinó que en un total de 11 pacientes la lesión en estudio correspondía a Enfermedad de Paget. En los 8 pacientes restantes la lesión era una lesión secundaria o metastásica.

**Conclusión:** Los pacientes con CP pueden mostrar una sobreexpresión del PSMA en la enfermedad de Paget en el PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA, siendo un estudio falso positivo para el diagnóstico de metástasis óseas.

**Palabras claves:** Cáncer de Próstata, Enfermedad de Paget, <sup>68</sup>Ga-PSMA, PET/CT.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Prostate cancer (PC) is the most prevalent cancer in men in Uruguay. PET/CT studies with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA are currently the cornerstone in its staging and restaging. However, it is a study that has sources of false positives, such as Paget's disease.

**Objective:** Evaluate Paget's disease as a possible cause of false positives for metastasis in patients with prostate cancer in different clinic scenarios studied with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT.

**Methodology:** A retrospective descriptive observational study was performed by searching for the keywords "Prostate cancer" and "Paget's disease" in CUDIM's database. We selected patients with a diagnosis of prostate cancer confirmed by pathological anatomy, with criteria of biochemical relapse and/or initial staging, referred to CUDIM between 2016 and 2021 for PET/CT, with suggestive images of Paget's disease, were selected. Clinical and paraclinical variables were recorded for each patient.

**Results:** We obtained a total of 19 patients, 5 of them in initial staging and 14 in biochemical relapse. In the PET/CT study with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 73.6% of the patients presented uptake at prostate level and 52.6% positive nodes. The bone that presented greater diagnostic doubts was the coxal bone. Pathological findings were found in 57.9% of the bone scans and in 26.3% of the CT scans. It was determined that in a total of 11 patients the lesion under study corresponded to Paget's disease. In the remaining 8 patients the lesion was a secondary or metastatic lesion.

**Conclusion:** Patients with PC may show an overexpression of PSMA in Paget's disease in PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, being a false positive study for the diagnosis of bone metastases.

**Keywords:** Prostate Cancer, Paget's disease,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, PET/CT.

## **INTRODUCCIÓN**

En Uruguay, el cáncer de próstata (CP) es el cáncer con mayor incidencia en hombres con un promedio anual de 1456 casos. Además, es el segundo cáncer con mayor mortalidad en hombres, con 573 muertes anuales.

En los últimos años, la imagenología molecular ha desarrollado técnicas vanguardistas que permiten estudiar con mayor precisión el CP, incluso desde estadios iniciales. Una de ellas es el PET/CT, técnica basada en la detección y análisis de distribución de un radiofármaco marcado con un radioisótopo emisor de positrones administrado al paciente de forma intravenosa. Nos permite la obtención de imágenes híbridas, tanto anatómicas como funcionales. El  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA es el radiofármaco más usado actualmente. El mismo permite reconocer in vivo al PSMA, glicoproteína expresada alrededor de 100 veces más en tejidos prostáticos normales y de 8 a 12 veces más en el CP.

En Uruguay, este estudio está indicado en CP para la re-estadificación, recaída bioquímica o estadificación inicial de pacientes de alto riesgo. Si bien es un estudio que presenta gran sensibilidad y especificidad, es necesario reconocer muy bien las fuentes de resultados falsos positivos de enfermedad metastásica.

Una de ellas, es la Enfermedad de Paget (EP), enfermedad ósea benigna que se caracteriza por un aumento de la reabsorción ósea, causando remodelación ósea.

Con este escenario, se plantea evaluar la EP como posible fuente de resultados falsos positivos en pacientes con CP estudiados con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT en distintos escenarios clínicos.

### **Cáncer de Próstata**

En Uruguay, el cáncer de próstata (CP) es el cáncer con mayor incidencia en hombres con un promedio anual de 1456 casos. Además, es el segundo cáncer con mayor mortalidad en hombres, con 573 muertes anuales y con un promedio de edad al diagnóstico de 70 años (datos del Registro Nacional del Cáncer en el período 2014-2018). <sup>(1)</sup>

Dada su alta incidencia y mortalidad es de suma importancia identificar los factores de riesgo modificables, así como también síntomas y factores de riesgo no modificables para su diagnóstico precoz.

Entre los factores de riesgo más relevantes se encuentra la edad, aumentando su incidencia a partir de los 40 años y siendo la mayoría de los diagnósticos entre los 65 y 74 años de vida. Por otra parte, antecedentes familiares de cáncer de próstata en familiares de primer grado, así como también la presencia de mutaciones genéticas hereditarias u otros cánceres en la familia (cáncer de mama masculino o en mujeres antes de los 50 años, cáncer de ovarios o de páncreas) también constituyen factores de riesgo. <sup>(2)</sup>

Numerosos estudios realizados a nivel mundial evidencian que una dieta rica en grasas de origen animal (fundamentalmente proveniente de carnes rojas y baja en vegetales), así como también el sobrepeso y la obesidad, aumentan el riesgo de cáncer de próstata. <sup>(3)</sup>

Estudios epidemiológicos han concluido que las personas afrodescendientes poseen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en edades más tempranas.

El tumor prostático posee en general un crecimiento lento, por lo que en muchas oportunidades este pasa de forma indolente para el paciente. En los casos sintomáticos puede presentarse con polaquiuria nocturna, retención urinaria, disuria, incontinencia, sangre en la orina o semen, eyaculación dolorosa, dificultad en la erección, dolor frecuente a nivel de la columna lumbosacra, espalda o cadera, entre otros. Dichos síntomas urinarios pueden considerarse como inespecíficos, ya que también podrían observarse en patología benigna prostática. <sup>(2)</sup>

En cuanto al diagnóstico del CP, este ha cambiado su enfoque en los últimos años, generando un impacto epidemiológico notorio (con menor número de biopsias y disminución de la mortalidad). En la actualidad se le da un enfoque individualizado en el paciente que ha mejorado la estrategia de detección precoz. Esta estrategia se basa en antecedentes personales y familiares, la prueba de antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal. También se han investigado numerosos marcadores moleculares en sangre y orina, con el fin de superar las limitaciones que cuenta la prueba de PSA, pero aún no se ha logrado una traducción clínica. Pero por otra parte sí han habido avances en pruebas imagenológicas. Se ha comprobado la utilidad de las imágenes de resonancia magnética (RM) multiparamétrica para el diagnóstico

del CP. Se recomienda el uso de la RM previa a la biopsia, ya que combinada con biopsias dirigidas mejora la detección de los CP que sean clínicamente significativos. <sup>(4)</sup>

El carcinoma prostático puede diseminarse por vía linfática, por extensión directa o por el torrente sanguíneo. Las metástasis hematógenas son en mayor medida óseas (en orden de frecuencia: pelvis, vértebras lumbares, vértebras torácicas y costillas), suelen tener componentes osteoblásticos y osteolíticos. Con menor frecuencia las metástasis hematógenas son viscerales. <sup>(5)</sup>

### **Enfermedad de Paget**

La enfermedad de Paget se caracteriza por dañar el tejido óseo, la misma puede afectar de modo monostótico cuando se ve afectada solo una pieza ósea o poliostótica cuando la afectación es mayor, pudiendo alterar a cualquier hueso, pero con mayor frecuencia se encuentra en pelvis, columna lumbar, torácica, cervical, fémur y cráneo.

Actualmente su etiología es desconocida, pero se sabe que esta patología conlleva una anomalía en la función de los osteoclastos, células encargadas de la reparación ósea, llevando por tanto a un aumento de la resorción y formación excesiva ósea, debido a esto se generaría una alteración en la estructura ósea, repercutiendo en su morfología, además se acompaña de fibrosis medular e incremento vascular óseo. <sup>(6)</sup>

Suele diagnosticarse luego de los 50 años, con mayor frecuencia en el varón, la clínica de la enfermedad suele variar según el número de piezas óseas afectadas, la actividad de la enfermedad y repercusión de la misma. Pueden encontrarse pacientes asintomáticos, o sintomáticos con una amplia variedad de síntomas tales como: dolor articular o en huesos largos, cefalea, deformaciones óseas, complicaciones neurológicas, compresiones medulares, sordera, entre otras. Suele tener una gravedad variable con una evolución lenta.

El diagnóstico es fundamentalmente radiológico, el cual permite visualizar las lesiones óseas, como deformaciones, hipertrofia, anomalías de textura y estructura, y en la densidad.

También podemos contar con gammagrafía ósea, esta permite visualizar las zonas afectadas y la extensión de la enfermedad. <sup>(6)</sup>

Además, dentro de la paraclínica a realizar, podemos efectuar una dosificación de fosfatasa alcalina totales, la misma se encuentra elevada, puesto que es un reflejo de la actividad de osteo formación de los osteoblastos, se relaciona directamente con la actividad de la enfermedad y su extensión, pero si no se cuenta con afectación hepática, suele utilizarse para el seguimiento.

La dosificación de calcio es importante, principalmente en el adulto mayor y cuando contando con formas extensas, se suele observar hipocalcemia y carencia de vitamina D debido a una elevación de la paratohormona.

El tratamiento está orientado a aliviar el dolor, generar un recambio óseo normal, y prevenir las complicaciones que acarrea la enfermedad. <sup>(6)</sup>

Un diagnóstico diferencial de la enfermedad de Paget es el cáncer de próstata metastásico.

### **PET/CT**

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un procedimiento diagnóstico no invasivo que permite medir y evidenciar la actividad metabólica o expresión molecular de los tejidos del cuerpo humano.

El PET detecta y analiza la distribución que tiene a través del cuerpo un radioisótopo que es administrado por vía intravenosa.

Cuando se utiliza junto con una Tomografía Computada (CT) hablamos de un equipo híbrido y es lo que llamamos PET/CT. <sup>(7)</sup>

Añadiendo la tomografía computada se obtienen imágenes combinadas con la información de ambos, lo que permite que sea un estudio más completo. La tomografía aporta imágenes diagnósticas de tamaño, forma y ubicación precisa, mientras que el PET, muestra los cambios funcionales-moleculares y alteraciones a través de la captación de los radioisótopos.

El PET/CT es por lo tanto una técnica imagenológica no invasiva de medicina nuclear que requiere la inyección de un trazador radiactivo, emisor de positrones. El principio de esta técnica se basa en el concepto de la cinética de trazadores, posibilitando la detección de



procesos fisiopatológicos que resultan de cambios bioquímicos. Sin embargo, se diferencia claramente de los procedimientos convencionales de la especialidad al permitir visualizar los cambios mencionados en el nivel de organización molecular de los sistemas biológicos. Esto es debido a que los “trazadores” o radioisótopos son utilizados para marcar distintas clases de moléculas blanco que son en sí mismas “sondas moleculares.”

En consecuencia, es posible marcar fácilmente cualquier molécula biológica por sustitución o mediante halogenación con los isótopos radiactivos. Las moléculas a marcar pueden ser metabolitos, como la glucosa o sus análogos, aminoácidos, ácidos grasos, agua, oxígeno y moléculas afines a receptores celulares diversos.

Los positrones corresponden a electrones con carga positiva que algunos radioisótopos liberan desde su núcleo en su decaimiento radiactivo. Esta partícula viaja algunos milímetros en el tejido antes de colisionar con un electrón. De esta colisión se aniquila la masa completa del positrón y del electrón liberando dos fotones de 511Kev. Estos fotones viajan en direcciones opuestas, interactuando con detectores opuestos de la cámara o tomógrafo PET.

De esta forma, la localización del evento radiactivo puede ser determinada con exactitud.

Estos equipos pueden adquirir imágenes en dos y tres dimensiones, en forma de estudios estáticos o dinámicos y reconstruyen imágenes volumétricas que se presentan como tomografías sectoriales o de cuerpo entero, con una muy buena resolución espacial, que puede llegar a los 4,0 mm.<sup>(8)</sup>

El estudio PET/CT puede ser utilizado en diferentes etapas de la enfermedad oncológica y su tratamiento: se utiliza para la búsqueda del tumor permitiendo localizar tumores primarios complejos de ubicar o permitiendo diferenciar entre tumores benignos y malignos y permite también determinar el estadio tumoral colaborando además a conocer la efectividad del tratamiento planteado. Por otro lado, es utilizado para la planificación del tratamiento a instaurar y para el seguimiento post tratamiento de radioterapia o quimioterapia.<sup>(9)</sup>

En Uruguay, actualmente un 85% de las indicaciones de realización de un PET/CT son oncológicas, ya sea para diagnóstico, estadificación o monitorización.

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es quien financia los estudios PET/CT en Uruguay en aquellos pacientes con patología oncológica que cumplen con una serie de condiciones necesarias.<sup>(9)</sup>

## **PSMA**

Es una glicoproteína transmembrana de 750 aminoácidos. Cuenta con una porción dominante extracelular, aunque su papel fisiológico en la próstata aún no está demostrado. Su función enzimática es hidrolizar folatos glutamados liberados por células tumorales muertas.

El PSMA se expresa de forma significativa en las células prostáticas en comparación con su expresión en otros tejidos como riñones, intestino delgado y glándulas salivales.

El incremento de la expresión de PSMA está presente en varios tumores, aunque su concentración es más elevada en el cáncer de próstata, estando presente en más del 90% de las células tumorales. <sup>(10)</sup>

La expresión de PSMA está incrementada en pacientes con tumores desdiferenciados, metastásicos u hormonorrefractarios. Además, el nivel de expresión del PSMA aumenta dependiendo del estadio y grado del tumor y tiene un valor pronóstico para la evolución de la enfermedad. Su dominio extracelular permite que sea utilizado como un exitoso blanco molecular en medicina nuclear, incluso en estudios de PET/CT. <sup>(11)</sup>

## **<sup>68</sup>Galio**

<sup>68</sup>Galio es un emisor de positrones que se obtiene de un sistema generador, con una vida media de 67,63 minutos. El <sup>68</sup>Galio permite marcar inhibidores del PSMA basado en estructuras de tipo urea y obtener el radiotrazador <sup>68</sup>Ga-PSMA que es el que se utiliza de rutina en nuestro país. Tiene una alta afinidad al PSMA humano y una internalización específica en células prostáticas cancerígenas. Su biodistribución se corresponde correctamente con la expresión del PSMA en diferentes órganos. <sup>(12)</sup>

Actualmente, el uso de <sup>68</sup>Galio-PSMA ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad en comparación con el uso de marcadores usados previamente como la colina radiomarcada. <sup>(13)</sup>

### **Artículos de interés realizados por los investigadores**

En cuanto a otras investigaciones realizadas anteriormente en CUDIM por los orientadores de la investigación el Prof. Dr. Omar Alonso y Prof. Adj. Dr. Gerardo dos Santos debemos considerar el siguiente: “Comparación de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA y  $^{11}\text{C}$ -Colina utilizando un sistema trimodal PET/CT-MRI (3,0 T) con un transbordador dedicado”. El mismo tuvo como objetivo comparar prospectivamente la tasa de detección de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA versus  $^{11}\text{C}$ -Colina en hombres con cáncer de próstata con recurrencia bioquímica y demostrar el valor agregado de un sistema trimodal PET/CT-MRI. <sup>(13)</sup>

Para realizar el objetivo se utilizó como método analizar a 36 pacientes que se sometieron a un PET/TC con  $^{11}\text{C}$ -Colina y otro con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en un período de tiempo de 1 a 2 semanas. Adicionalmente, para la exploración de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, se utilizó un sistema PET/CT-MRI (3,0 T) con un transbordador dedicado, adquiriendo imágenes de MRI de la pelvis. En relación a los resultados obtenidos fueron positivos un 50% y negativas en 22% en ambos exámenes. Con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA fue un 25 % y uno con  $^{11}\text{C}$ -Colina solo 3 %. Como conclusión de la investigación se llegó a afirmar que “En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia bioquímica, el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA detectó más lesiones por paciente que el  $^{11}\text{C}$ -Colina, independientemente de los niveles de PSA. El sistema PET/CT-MRI (3.0 T) es una modalidad de imagen factible que potencialmente agrega información relevante útil con mayor precisión de diagnóstico”.

A partir de esta investigación se logra evidenciar el beneficio de uso del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA por lo que él mismo fue elegido para nuestra investigación sobre Enfermedad de Paget y secundarismo óseo. <sup>(14)</sup>

## **OBJETIVOS**

### *Objetivo general:*

- Evaluar la Enfermedad de Paget como posible fuente de resultados falsos positivos para enfermedad metastásica ósea en pacientes con cáncer de próstata estudiados con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT en distintos escenarios clínicos.

### *Objetivos específicos:*

- Evaluar la frecuencia de pacientes con sospecha de Enfermedad de Paget en la serie analizada.
- Evaluar la frecuencia de resultados falsos positivos por Enfermedad de Paget en pacientes con cáncer de próstata que se realizaron PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en un periodo de tiempo determinado.

## **METODOLOGÍA**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, en Montevideo, Uruguay el día 15 de Junio de 2022.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Se seleccionó una muestra específica de la población contenida en la base de datos de CUDIM que cumplió con los siguientes requisitos de inclusión y no presentó ningún criterio de exclusión:

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes referidos a CUDIM por su médico tratante para realizarse un estudio PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA en el período comprendido entre 2016 y 2021.
- Pacientes con cáncer de próstata confirmados por anatomía patológica del tumor primario, ya tratados con intención curativa, con criterios diagnósticos de recaída bioquímica y dosificación reciente de PSA con valores superiores 0.2 ng/ml.
- Pacientes con cáncer de próstata en etapa de estadificación inicial, con confirmación histológica del tumor primario, previo al tratamiento.
- Hallazgo PET/CT de lesiones óseas en donde no sea posible diferenciar con seguridad un secundarismo óseo de su primario prostático de una enfermedad de Paget.
- Consentimiento del paciente (telefónico).

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con enfermedades oncológicas asociadas.
- Presencia de otras enfermedades neoplásicas concomitantes, que pudieran ser causa de falsos positivos.
- Pacientes que no brindaron su consentimiento.

Se realizó un reclutamiento de pacientes, estableciendo una estrategia de búsqueda (en la base de datos de CUDIM), por las palabra claves "Enfermedad de Paget" y "Cáncer de Próstata" y seleccionando aquellos que cumplieron los criterios de inclusión que se mencionan más arriba. Específicamente un hallazgo PET/CT de lesiones óseas en donde no sea posible diferenciar con seguridad un secundarismo óseo de su primario prostático de una Enfermedad de Paget, esta fue nuestra "muestra" de pacientes.

Un integrante del equipo de investigación se contactó telefónicamente con los pacientes invitándolos a participar del estudio y obteniendo su consentimiento. Cada paciente fue identificado con un número, en forma anónima. Se recabó información clínica relevante vinculada a los hallazgos del estudio PET/CT.

Las imágenes PET/CT se llevaron a cabo en equipos Cámara GE Discovery 690 (GE Healthcare) con TC de 64 filas de detectores, Cámara GE Discovery STE (GE Healthcare) con TC de 16 filas de detectores y Cámara IQ (GE Healthcare) con TC de 16 filas de detectores.

Los datos del CT se adquirieron primero con los siguientes parámetros: 80-120 kV y 30-150 mA (con modulación). A continuación los datos de emisión del PET se adquirieron en modalidad 3D durante 1.5 minutos por cada campo. El PET fue reconstruido mediante método interactivo. Se analizaron las imágenes del PET, CT y fusión en los planos axial, coronal y sagital. Los datos de PET se examinaron también en proyección de máxima intensidad (MIP). Se destaca que la síntesis y el control de calidad de los radiotrazadores de  $^{68}\text{Ga}$  se realizaron en la radiofarmacia del CUDIM.

Las imágenes e informes se analizaron retrospectivamente de modo cualitativo mediante un análisis visual por parte de los investigadores.

Se consideró positivo a un estudio PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA cuando se evidenció hipercaptación anormal del radiotrazador en una región corporal, teniendo en cuenta la biodistribución habitual normal del radiofármaco.

Los resultados de los estudios  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT revisados se relacionaron con la información clínica recabada al momento del estudio y con la obtenida en la evolución y fueron comparados con el diagnóstico definitivo de los pacientes (en cuanto a que se trate de secundarismo óseo de cáncer de próstata o Enfermedad de Paget).

Se recabó además información de los tratamientos realizados, estudios diagnósticos (biopsias, radiografías simples, resonancias magnéticas, tomografías computadas, centellogramas óseos) y evolución clínica.

Los datos fueron manejados en forma anónima y se almacenaron en una carpeta digital en el CUDIM durante el tiempo que duró la investigación y al finalizar la misma, se descartaron. La carpeta mencionada anteriormente sólo fue visualizada por los integrantes de la investigación.

Se registraron todas las variables demográficas, clínico-evolutivas e imagenológicas en una planilla electrónica.

Dado que se trató de un estudio descriptivo y observacional, no se utilizaron métodos estadísticos inferenciales. Sin embargo, los datos fueron descritos de acuerdo a herramientas descriptivas estándar (frecuencias absolutas y relativas) y elementos cualitativos.

Se analizaron como variable cuantitativa la edad de los pacientes y el rango de PSA.

De la muestra se obtuvieron variables cualitativas como el porcentaje de pacientes fallecidos, la presencia de síntomas y cuales fueron, y el sistema de salud al que pertenecían.

Además, se obtuvo el resultado de TC, CO, PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA positivo o negativa para secundarismo óseo y/o Paget.

Con respecto al PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA, las variables recabadas fueron la captación a nivel prostático, la presencia de ganglios positivos, la cantidad de lesiones óseas y el hueso que presentaba dudas diagnósticas.

Para el análisis descriptivo se utilizaron tablas y gráficos.

El presente trabajo se realizó bajo los principios bioéticos de la investigación en seres humanos tomando en cuenta el decreto N° 158 de 2019, y la declaración de 2000 de Helsinki.

Los pacientes no recibieron ninguna compensación económica por la participación en la investigación. En caso de no participar, este hecho no alteró la atención que recibirán en un futuro.

El patrón de comparación o “Gold Estándar” para considerar a la lesión como Paget o metastásica de su neoplasma de próstata fue el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios:

- Anatomía patológica de las lesiones (mediante estudio histológico o citológico).
- Comparación de los hallazgos del PET con técnicas imagenológicas convencionales que tenían indicación en la situación clínica concreta del paciente: CT con contraste intravenoso, o RM, o nuevos estudios PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA.

- Seguimiento bioquímico y clínico del paciente, por un período superior a 6 meses luego de realizados los estudios PET. Para ello, se revisaron historias clínicas y entrevistaron telefónicamente a los pacientes y/o a los médicos tratantes.

Los hallazgos PET/CT se consideraron clínicamente verdaderos positivos para secundarismo (por lo tanto, falso positivo de Paget) si se dieron una o varias de las siguientes circunstancias:

- 1) Confirmación histopatológica.
- 2) Confirmación de la lesión por resultados concordantes con otra/s técnica/s de imagen (RM, CT, ETR, CO), ya sea en la reevaluación de estudios previos o en estudios posteriores
- 3) Confirmación de la lesión en estudios PET/CT posteriores, con aumento o disminución de la captación de <sup>68</sup>Ga-PSMA y/o aparición de nuevas lesiones.
- 4) Descenso mayor del 50% de los valores de PSA en pacientes tratados posteriormente a la realización de los estudios PET/CT.
- 5) Persistencia y empeoramiento de los síntomas y/o niveles en ascenso de PSA.

Se determinó qué porcentaje de pacientes con secundarismo óseo resultaron ser Enfermedad de Paget, y por otro lado qué porcentaje de pacientes con Enfermedad de Paget resultaron ser cáncer.



## **RESULTADOS**

Con respecto a los resultados, encontramos que un total de 2037 pacientes fueron remitidos al CUDIM para realizarse un PET CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA en referencia a su patología oncológica prostática.

Aplicando los filtros referidos y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión mencionados en la metodología, de la búsqueda en la base de datos (Aplicación CUDIM-pacientes), obtuvimos un total de 27 pacientes que cumplían con estos criterios, es decir pacientes que en su informe tuvieran imágenes sospechosas de Enfermedad de Paget, que pudieran confundirse con lesiones metastásicas. La frecuencia de pacientes con sospecha de Enfermedad de Paget en el total de la serie analizada fue de 1.3 % (27 pacientes de un total de 2037 pacientes en el periodo seleccionado 2016-2021).

De estos 27 pacientes, se obtuvo el consentimiento informado telefónico de 19 pacientes (70%). En caso de pacientes fallecidos el consentimiento se obtuvo por parte de un familiar cercano.

Los pacientes de nuestra muestra presentaron una media de edad de 74.8 años con un desvío estándar de 5,08 años. La mediana y moda según los cálculos estadísticos descriptivos fue de 75 años. El rango de edad estuvo comprendido entre 68 y 84 años.

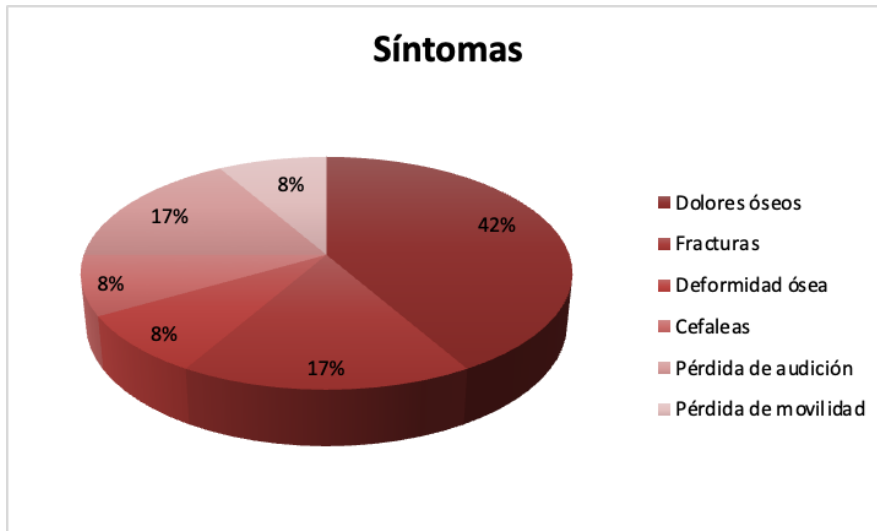
Con respecto al antígeno prostático específico (PSA), el rango estuvo comprendido entre 1.02 y 142 ng/mL, con una mediana de 22.5 ng/mL; Media 9 ng/mL y Moda: 9 ng/mL.

El porcentaje de pacientes fallecidos fue de 21.1% (n=4) como muestra la tabla 1.

Características	Total (n=19)
Edad en años (media±DS)	74,84 ± 5,08
Fallecidos/No fallecidos (%)	4/15 (21,1/78,9)
Sintomáticos/Asintomáticos (%)	10/9 (52,6/47,3)
Salud pública/Salud privada (%)	5/14 (26.3/73.7)

**Tabla 1.** Características de los pacientes

Dentro de los pacientes sintomáticos, los síntomas más frecuentes fueron dolores óseos con 42% (n=5), fracturas 17% (n=2), pérdida de audición 17% (n=2), deformidad ósea 8% (n=1) y cefaleas 8%(n=1) y pérdida de movilidad 8% (n=1). El porcentaje de pacientes asintomáticos fue de 47,3%.



**Fig. 1** Síntomas presentados por los pacientes.

De la muestra de pacientes, 5 de ellos (26,3%) se encontraban en etapa de estadificación Inicial previo al tratamiento, mientras que el resto (14 pacientes; 73,7%) pertenecían al escenario clínico de recaída bioquímica. De los pacientes en recaída bioquímica (n=14), 7 de ellos (50%) fueron tratados inicialmente mediante prostatectomía radical como tratamiento pretendidamente curativo, mientras que los demás fueron tratados mediante radioterapia, asociado o no a hormonoterapia o quimioterapia.

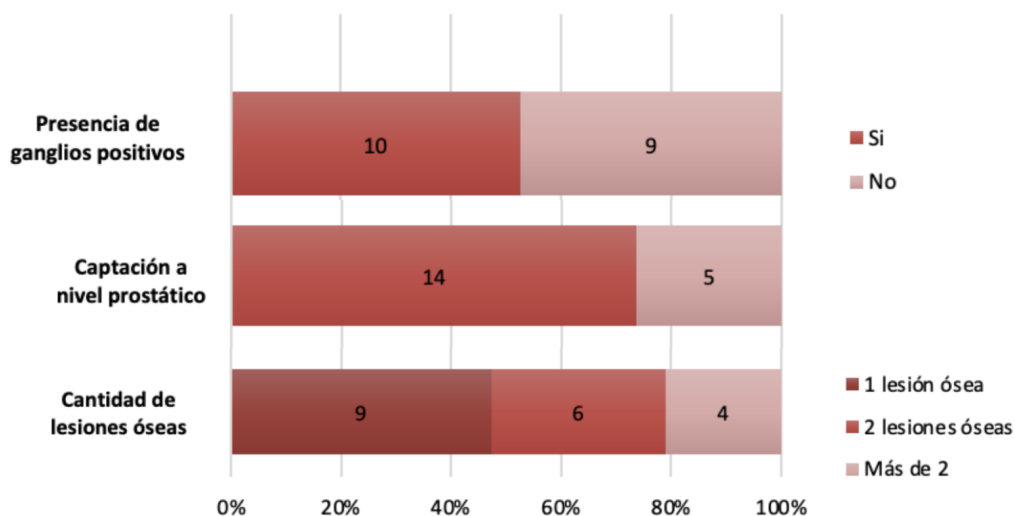
En la valoración de las imágenes de los estudios PET CT todos tenían buena calidad diagnóstica. No hubo extravasación del radiotrazador en ningún caso.

Observamos distribución fisiológica del <sup>68</sup>Ga-PSMA en glándulas lacrimales, glándulas salivales, hígado, bazo, riñones e intestino, lo que corresponde a hallazgos normales en todos los pacientes.

Con respecto a los hallazgos patológicos en el PET CT, el 73,6% de los pacientes (n=14) tenían captación a nivel prostático. Discriminando por escenario clínico la captación prostática se vio en 10/14 pacientes (71.4%) en recaída bioquímica y en 4/5 pacientes (80%) en estadificación inicial.

El número de pacientes que presentaron ganglios positivos sugestivos de enfermedad metastásica fue de 52.6% (n=10). El 100% de los pacientes que presentaron adenopatías fueron múltiples.

Discriminando por cantidad de lesiones: 9 pacientes tenían una lesión ósea única o solitaria, 6 pacientes presentaban dos lesiones, y 4 pacientes presentaban más de dos lesiones. De estos 4 pacientes, 3 presentaban lesiones óseas múltiples (>10).

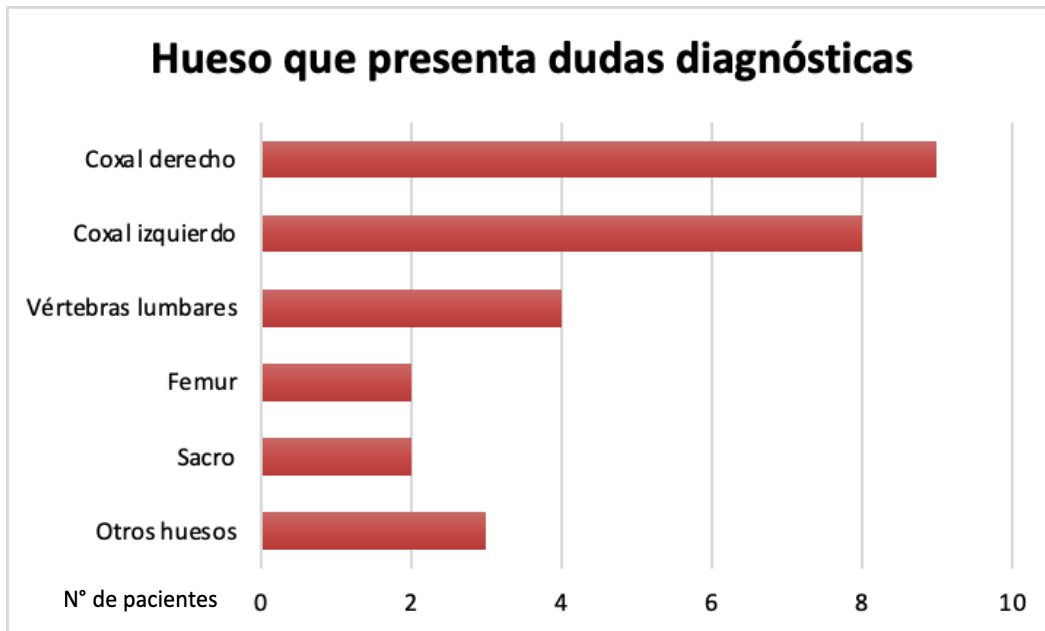


**Fig.2** Resultados del PET/CT.

De los 9 pacientes con lesiones óseas únicas, seis pacientes presentaban una lesión solitaria “problema” sugestiva de Paget, dos de ellas presentaban distintos grados de captación, mientras que cuatro pacientes no presentaban captación significativa del radiofármaco.

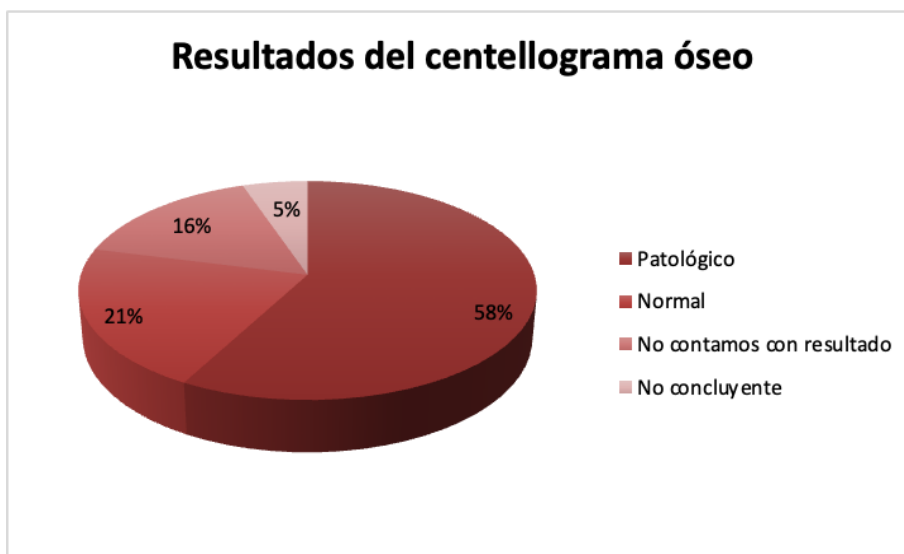
El resto de los pacientes (n=13), presentaban lesiones óseas hipercaptantes compatibles con secundarismo, además de la lesión “problema”. Por lo tanto, en estos pacientes, no se modificó la conducta terapéutica inicial, independientemente de esta lesión.

La topografía más frecuente de la posible Enfermedad de Paget fue el hueso coxal, seguido de vértebras lumbares, fémur y sacro. (Fig.3)



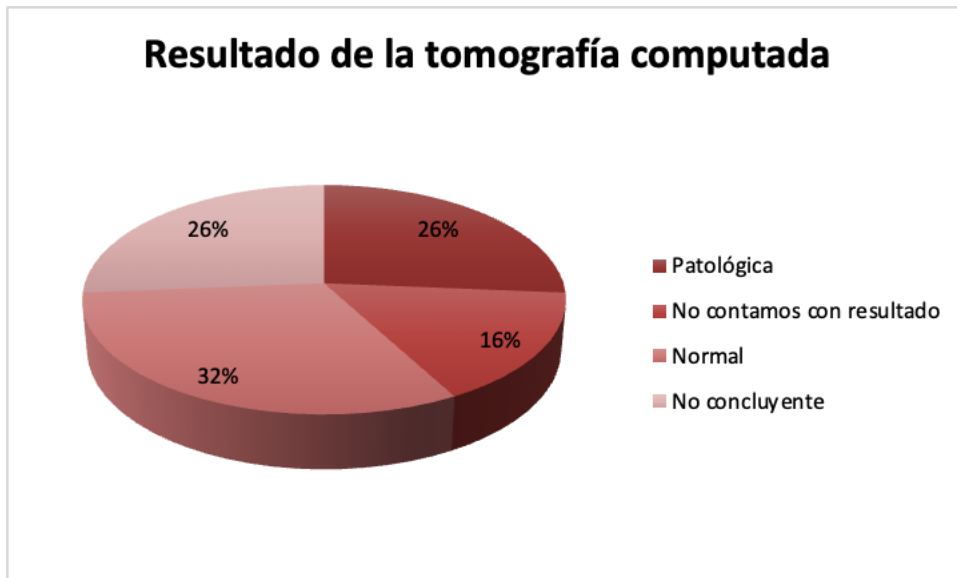
**Fig. 3** Hueso que presenta dudas diagnósticas.

En relación a los centellogramas óseos realizados, en el 57,9% (n=11) de los casos fue patológico; el 21,1% (n=4) cuentan con un resultado normal (evidenciado en informes), el 5,3% (n=1) fue no concluyente y en el 15,8% (n=3) no contamos con la información. (Fig.4)



**Fig.4** Resultados del centellograma óseo.

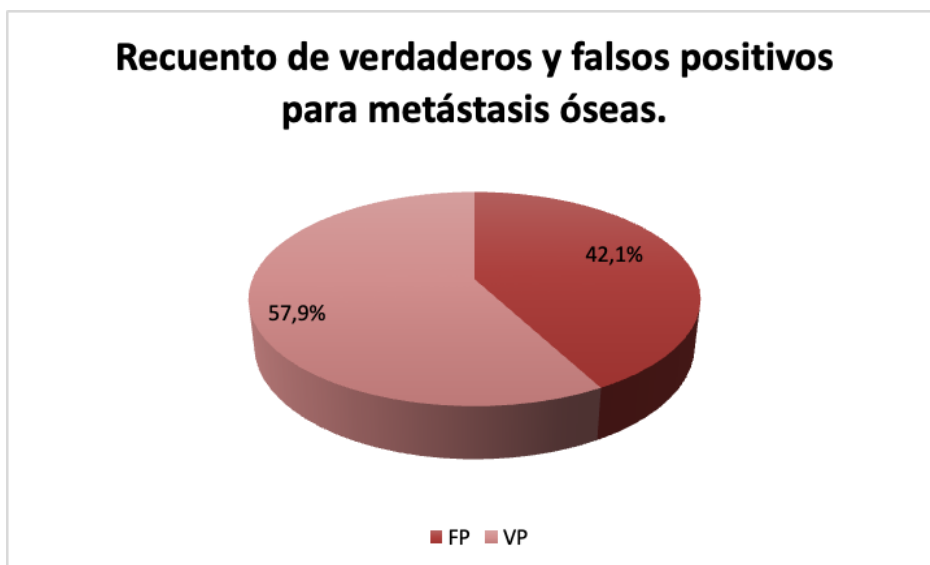
En cuanto a los resultados de la tomografía computada el 26,3% (n=5) de los casos fue patológico; el 31,6 % (n=6) cuentan con un resultado normal (evidenciado en informes), el 26,3% (n=5) fue no concluyente y en el 15,8% (n=3) no contamos con la información. (Fig.5)



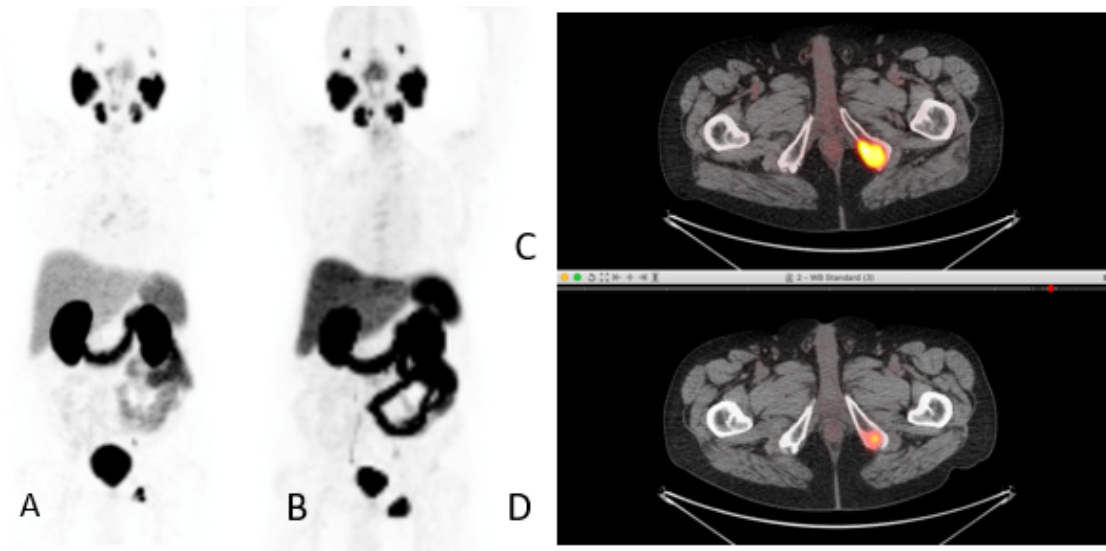
**Fig.5** Resultados de la tomografía computada.

De acuerdo al Gold Standard, tomando en cuenta la evolución clínica y paraclínica de los pacientes se determinó que en un total de 11/19 pacientes la lesión en estudio correspondía a Enfermedad de Paget. En los 8 pacientes restantes la lesión en estudio correspondía a una lesión secundaria o metastásica.

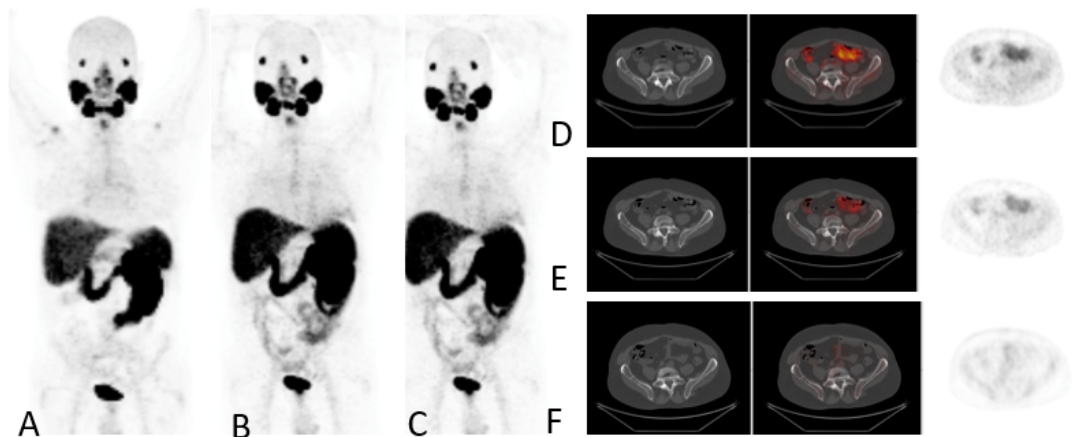
Tomando en cuenta los objetivos propuestos, nuestro grupo determinó por lo tanto que la frecuencia de falsos positivos para Enfermedad de Paget en la muestra fue de 42.1%. (Fig 6)



**Fig. 6.** Recuento de verdaderos y falsos positivos para metástasis óseas.



**Figura 7.** Paciente de 72 años en recaída bioquímica. El PET/CT de fecha 04/12/2019 (A y D) muestra una lesión muy esclerosa emergente de la superficie ósea y con hipercaptación focal del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA a nivel del isquion izquierdo que por su patrón orienta a Paget, sin poder descartar en forma absoluta que corresponda a lesión metastásica. Inicia hormonoterapia. El PET/CT de fecha 06/05/2021 (B y C) muestra la lesión blástica conocida en isquion izquierdo que expresa PSMA, con mayor tamaño y captación que en el estudio previo, lo que sugiere actividad tumoral.



**Figura 8.** Paciente de 62 años que en el seguimiento de cáncer de próstata tratado con radioterapia radical y hormonoterapia, presenta elevación persistente del PSA. Observamos que en los sucesivos PET/CT de fechas 28/06/2018 (A y D), 27/06/2019 (B y E) y 12/08/2022 (C y F) persiste sin cambios morfometabólicos a nivel del ala ilíaca derecha una lesión lítica medular con ligero engrosamiento de la cortical sin captación del radiofármaco, lo que se corresponde con una Enfermedad de Paget.

## DISCUSIÓN

El cáncer de la próstata es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo y constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer en el hombre en Uruguay.

En consecuencia, la detección y el tratamiento oportuno del cáncer de próstata constituyen una de las prioridades sanitarias para nuestro país y la Medicina Nuclear juega un rol fundamental.

El PET/CT dirigido al antígeno prostático específico de membrana (*prostate-specific membrane antigen* o PSMA) se ha utilizado en los últimos años para obtener imágenes de CP.

Además, la introducción del <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC (PSMA-11) ha demostrado ser muy sensible para la detección de CP diseminado.<sup>(15, 16)</sup>

Por lo tanto, el PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 representa una técnica clínicamente relevante y comúnmente utilizada en la evaluación de estos pacientes lo que ha sido demostrado ampliamente.

La mayoría de las publicaciones que describen la utilidad de estas técnicas se encuentran en el contexto de la recurrencia bioquímica. El estudio actual destaca además la creciente evidencia que respalda el uso del PET/CT con PSMA radiomarcado en el escenario clínico de estadificación primaria, en donde esta técnica, parece identificar preferentemente el cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto, lo que es relevante para el tratamiento.<sup>(17, 18)</sup>

La sobreexpresión de PSMA en las células del CP es bien conocida y se utiliza como un marcador de diagnóstico eficaz para la presencia de esta enfermedad. Esta sobreexpresión está presente en más del 90% de las células de CP, lo que convierte al PSMA en un biomarcador tisular fiable para la obtención de imágenes funcionales de CP.

En el diagnóstico por imagen mediante PET/CT, se puede encontrar una captación normal y variable del ligando PSMA en los siguientes tejidos: glándula lagrimal, glándulas salivales, hígado, bazo, intestino delgado, colon y riñón.

Normalmente, las lesiones tumorales dentro y fuera de la glándula prostática muestran un fuerte "tumor-background ratio" en comparación con el tejido circundante.

Los ligandos  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA se excretan principalmente a través del sistema urinario y se recolectan en la vejiga; una pequeña proporción se elimina a través del sistema hepatobiliar.

Es bien sabido que la expresión de PSMA se encuentra predominantemente en el cáncer de próstata. Pero la razón principal que motivó este trabajo de investigación es que también se ha descrito ampliamente la expresión de PSMA en tejidos benignos y otros tejidos malignos.

Por lo tanto, es muy importante tener en cuenta una lectura cuidadosa y el conocimiento de las dificultades más comunes al interpretar las imágenes de PSMA-PET y al redactar el informe médico.

Las confusiones más conocidas son por otros tumores malignos (como el cáncer de células renales, el carcinoma hepatocelular, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón), la captación fisiológica en los ganglios celíacos y en los ganglios simpáticos, la sarcoidosis y la granulomatosis pulmonar y la actividad androgénica.

A los efectos de este trabajo de investigación destacamos la enfermedad ósea benigna, específicamente la Enfermedad de Paget, una patología muy común que puede captar PSMA y así dificultar la interpretación del PET/CT.

Existen numerosos trabajos publicados internacionalmente que demuestran la captación de PSMA por parte de la enfermedad de Paget, entre los que resaltamos los siguientes:

- E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET.
- $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0.
- Paget Disease: A Potential Pitfall in PSMA PET for Prostate Cancer.
- Paget bone disease demonstrated on  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ligand PET/CT.

Es así que se han publicado varios informes de casos para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, como el de Sasikumar y colaboradores, que muestran localizaciones de la enfermedad de Paget en la pelvis, el húmero y el sacro. Nuestros resultados están en concordancia con la bibliografía existente, dado que las topografías más frecuentes que encontramos fueron en la pelvis, sacro y huesos largos. <sup>(19)</sup>



La mayoría de nuestros pacientes presentaron captación en la lesión problema. Estos hallazgos también fueron demostrados por otros estudios como el realizado por John Kenneth Blazak. Ellos presentaron el caso de un varón de 81 años con enfermedad de Paget multifocal detectada en una gammagrafía ósea realizada por cáncer de próstata diagnosticado incidentalmente. La exploración PET con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA posterior también mostró una mayor captación en la misma distribución. La captación pagética podría resultar en estudios falsos positivos para metástasis óseas, particularmente en el contexto de la enfermedad de Paget menos típica. <sup>(20)</sup>

Con respecto al Gold Standard tenemos la limitación dada por el hecho de que generalmente no es posible realizar anatomía patológica a todos los pacientes. La gran mayoría fueron diagnosticados en la evolución de imágenes y clínicamente. En este sentido, la correlación de las imágenes anatomo-funcionales fue fundamental para despejar muchas dudas diagnósticas.

Con respecto a la fisiopatología de estos procesos, la evidencia publicada revela que la expresión de PSMA en lesiones tumorales no prostáticas ya ha sido descrita y parece estar relacionada con una sobreexpresión de PSMA en las células endoteliales de la neovasculatura tumoral, probablemente estimulada por factores angiogénicos secretados. Por lo tanto, este mecanismo también podría ser la razón de la captación de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en la enfermedad de Paget, ya que se conoce que se presenta con una remodelación ósea anormal y un aumento de la vascularidad. <sup>(21, 22)</sup>. Nuestros hallazgos concuerdan con aquellos reportados en la bibliografía. En nuestra investigación encontramos que 1.3 % del total de la población estudiada podría tener una enfermedad de Paget. La frecuencia de falsos positivos en la muestra fue de 57,8%.

Dado que las lesiones óseas son el sitio más frecuente de la enfermedad metastásica en el cáncer de próstata, es importante ser consciente de este posible hallazgo de falso positivo de  $^{68}\text{Ga}$ PSMA PET/CT.

## **CONCLUSIÓN**

Centrándonos en bibliografía existente y comparándola con los datos obtenidos en nuestra investigación, pudimos concluir lo siguiente:

El PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA desempeña un papel muy importante en la valoración de pacientes con cáncer de próstata.

Los pacientes con carcinoma prostático pueden mostrar una sobreexpresión del PSMA en la enfermedad de Paget en el PET con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, lo que constituye un estudio falso positivo para el diagnóstico de metástasis óseas. Es importante tener en cuenta esta captación, dado que su reconocimiento puede evitar la sobreestadificación y con ello alterar el manejo terapéutico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noviembre azul: Mes de Concientización sobre Cáncer de Próstata [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [citado 24-05-2022]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/noviembre-azul-mes-concientizacion-sobre-cancer-prostata>
2. Pérez PérezRoidel, Fajardo Pérez Mario, Orlandi González Nivaldo. El cáncer de próstata: un desafío constante para el Médico de Familia. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2002 Oct [citado 2022 Mayo 24] ; 18( 5 ): 343-348. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252002000500010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252002000500010&lng=es).
3. Stefani, E., Boffetta, P., Ronco, A., Deneo-Pellegrini, H. Meat Consumption, Related Nutrients, Obesity and Risk of Prostate Cancer: a Case-Control Study in Uruguay. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2016; 17(4): 1937-1945. Disponible en: <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:27221879&key=2016.17.4.1937>
4. Ploussard G, Rozet F, Rebillard X, Mongiat-Artus P. Enfoque diagnóstico del cáncer de próstata: epidemiología, factores de riesgo, detección precoz, biopsias. EMC - Urología. 2020 May;52(2):1–12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1761331020437272>
5. Contreras J, Bernal O, Piro N, Mariño P, Villacastin B. METASTASIS OSEAS DE ADENOCARCINOMA DE PROSTATA. REEMO [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2022 May 24];9(2):91. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-metastasis-oseas-de-adenocarcinoma-de-10016989>
6. Audran M, Sutter B, Chappard D. Enfermedad ósea de Paget. EMC - AparLocomot 2016;49:1–16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286935X15761046>
7. Oliva González, Juan P., et al. «Aplicaciones del PET/CT en oncología». Núcleo , n. o 62, diciembre de 2017, pp. 10-13. SciELO ,[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-084X2017000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-084X2017000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
8. Alonso O. Impacto clínico de la tomografía de emisión por positrones ( PET ) en pacientes oncológicos y su potencial aplicación en el contexto sanitario y académico nacional. 2006;22:169–78.
9. Fondo Nacional de Recursos (FNR): “TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET SCAN) Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Agosto de 2021. [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/tecnicas/n\\_pet\\_scan.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/tecnicas/n_pet_scan.pdf)
10. Ceci, Francesco, et al. «E-PSMA: The EANM Standardized Reporting Guidelines v1.0 for PSMA-PET». Revista Europea de Medicina Nuclear e Imagen Molecular , vol. 48, núm. o 5, mayo de 2021, pp. 1626-38. PubMed ,<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604691/>
11. García Garzón, JR, et al. «La PET/TC con <sup>68</sup>Ga-PSMA en el cáncer de próstata». Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular , vol. 37, núm. o 2, marzo de 2018, pp. 130-38. DOI.org (Crossref) , <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2017.07.004>. (<https://sci-hub.se/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941866/>)
12. Fendler, Wolfgang P., et al. «<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT: Guía de procedimiento conjunto de EANM y SNMMI para imágenes de cáncer de próstata: versión 1.0». Revista Europea de Medicina Nuclear e Imagen Molecular , vol. 44, núm. o 6, junio de 2017, pp. 1014-24.

- PubMed ,<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3670-z>.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283702/>
13. Matushita, Cristina S., et al. « Tomografía por emisión de positrones (Pet) del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) de <sup>68</sup>Ga en el cáncer de próstata: una revisión sistemática y un metanálisis». *Internacional Braz j Urol* , vol. 47, julio de 2021, pp. 705-29. SciELO ,<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0817>.  
<https://www.scielo.br/j/ibju/a/PdF56rmJnPDJgQjD7JShrnD/?lang=en>
  14. Alonso, Omar, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA and <sup>11</sup>C-Choline comparison using a tri-modality PET/CT-MR (3.0 T) system with a dedicated shuttle Original article. *European Journal of Hybrid Imaging* PubMed ,<https://doi.org/10.1186/s41824-018-0027-1>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782606/>
  15. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand and <sup>18</sup>F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11–
  16. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*. 2012 Apr 18;23(4):688–97.
  17. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):197–209.
  18. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo ClinProc* 2001;76:576-81.
  19. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR, T AH. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT captación de trazador falso-positivo en la enfermedad de Paget. *Clin Nucl Med* 2016;41(10):e454-e455
  20. John Kenneth Blazak y cols. Paget Disease: A Potential Pitfall in PSMA PET for Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2016 Sep;41(9):699-700.
  21. Sathekge M, Modiselle M, Vorster M, Mokgoro N, Nyakale N, Mokaleng B, et al. (<sup>68</sup>Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42: 1482–3.
  22. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999;59:3192.

### Agradecimientos

Por este medio hacemos llegar nuestro agradecimiento a todo el personal de CUDIM, los mismos fueron muy atentos y nos facilitaron el uso de sus instalaciones y equipo informático para llevar a cabo nuestro trabajo.

Agradecemos también a todos aquellos pacientes y familiares que nos brindaron su consentimiento e información necesaria para que este trabajo fuera llevado a cabo.

## ANEXO

### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO TELEFÓNICO

Buenos días, mi nombre es ..... Soy estudiante de 6to año de la carrera de Doctor en Medicina, en la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Nos comunicamos con usted debido a que se realizó un estudio en el Centro Uruguayo de Imagenología Molecular y firmó un consentimiento para poder acceder a sus datos personales.

El motivo de nuestra llamada es invitarlo a participar de un proyecto de investigación titulado *“Enfermedad de Paget y secundarismo óseo: ¿Pueden confundirse en pacientes con cáncer de próstata evaluados mediante PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA? Estudio retrospectivo realizado en Uruguay.”* Le solicitamos su consentimiento para tener acceso a la base de datos contenida en CUDIM, esto conlleva acceso a su historia clínica y a estudios de imagen realizados en el centro.

Es importante para nosotros acceder a la base de datos, dado la elevada incidencia de cáncer de próstata en nuestro país, siendo considerado el segundo cáncer con mayor mortalidad en hombres. Además, existe una patología benigna llamada Enfermedad de Paget, que puede ser confundida con las metástasis óseas por cáncer de próstata.

Su inclusión en el estudio es de carácter voluntario, se minimizarán los riesgos potenciales, además no recibirá un beneficio económico por su inclusión en el mismo. Usted se podrá negar a participar, sin necesidad de explicación y sin que dicha acción le ocasione algún perjuicio moral, patrimonial ni afecte de ninguna manera la atención médica que usted reciba a futuro.

Solo los investigadores accederán a los datos mencionados anteriormente manteniendo la confidencialidad a terceros. La información será manejada en forma anónima y se mantendrán en excel en una carpeta digital en CUDIM, por el tiempo que dure la investigación y luego serán descartados.

Al finalizar el estudio los resultados obtenidos en esta investigación pueden serle brindados a usted o su familia si así lo desean. Asimismo, los resultados se divulgarán en un poster y

eventualmente se podrán publicar en una revista académica, siempre manteniendo el anonimato.

Si tiene alguna duda puede consultarla en este momento.

Si necesita comunicarse con nosotros lo puede hacer en el horario de 9 a 16 horas, el teléfono de contacto es: 2480 3238. Asimismo, si lo desea, le podemos enviar este comunicado por Whatsapp, mail o la vía que disponga.

Muchas gracias.

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Hora: \_\_\_\_ : \_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Nombre del investigador \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_