Correlación entre los niveles de antígeno prostático específico y los valores de SUVmáx en pacientes con cáncer de próstata evaluados con ^{68}Ga -PSMA PET/CT

Correlation between levels of prostate specific antigen and SUVmax values in patients with prostate cancer evaluated with ^{68}Ga -PSMA PET/CT

Erika S. Fajardo-Ordóñez^{1*}, Digna Pachuca-González¹, Rodrigo Hernández-Ramírez², Juan P. Chave-Torres², Luis F. Alva-López¹ y Ramón A. Sánchez-Sánchez¹

¹Departamento de Radiología; ²Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

RESUMEN

Objetivo: Determinar la correlación entre el antígeno prostático específico (APE) y el valor estandarizado de captación máximo (SUVmáx) en pacientes con cáncer de próstata evaluados con Galio 68- Antígeno de membrana específico de próstata tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada (^{68}Ga -PSMA PET/CT). **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de estudios realizados con ^{68}Ga -PSMA PET/CT en pacientes con cáncer de próstata. Se realizó una correlación de Spearman y un área bajo la curva. **Resultados:** Se realizaron 96 ^{68}Ga -PSMA PET/CT a 73 hombres con carcinoma de próstata. Se demostró una correlación positiva entre los niveles de APE y los valores de SUVmáx ($r = 0.47$; $p = 0.01$). No se demostró correlación entre Gleason y APE ($r = 0.20$; $p < 0.01$). Se encontró una correlación positiva entre Gleason y SUVmáx ($r = 0.43$; $p = 0.01$). La sensibilidad del SUVmáx para detectar enfermedad en cáncer de próstata fue del 71%, y la especificidad, del 33%. **Conclusiones:** Se demostró una correlación positiva entre APE y SUVmáx, y entre Gleason y SUVmáx, que mostró que, cuanto mayor es la agresividad del tumor, mayor sobreexpresión del PSMA. Lo que traduce la utilidad de ^{68}Ga -PSMA PET/CT en diferentes etapas de la enfermedad para ayudar a localizar y conocer la extensión del cáncer, con el potencial de mejorar la capacidad de toma de decisiones individualizada sobre el tratamiento.

Palabras clave: Cáncer próstata. APE. SUVmáx. PSMA. PET/CT. Correlación.

Correspondencia:

*Erika S. Fajardo-Ordóñez

E-mail: ericka_sfajardo@hotmail.com

Recibido: 28-11-2019

Aceptado: 02-03-2020

DOI: 10.24875/ARM.20000217

1665-2118/© 2020 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Purpose: To find out if there is a correlation between PSA and SUVmax in prostate cancer patients evaluated with ^{68}Ga -PSMA PET/CT. **Materials and methods:** Retrospective study of all the studies conducted with ^{68}Ga -PSMA PET/CT in patients with prostate cancer. For the data analysis, a Spearman correlation and an area under the curve was carried out. **Results:** 96 PET/CT with ^{68}Ga -PSMA was performed on 73 men with prostate carcinoma. A positive correlation between PSA levels and SUVmax values was demonstrated ($r = 0.47$; $p = 0.01$). No correlation was demonstrated between Gleason and PSA ($r = 0.20$; $p < 0.01$). A positive correlation was found between Gleason and SUVmax ($r = 0.43$; $p = 0.01$). The sensitivity of SUVmax to detect active disease in prostate cancer was 71%, the specificity was 33%. **Conclusions:** The findings presented are a strong indicator that the information provided by PET/CT with ^{68}Ga -PSMA can help clarify the location and extent of prostate cancer. In particular, this relatively new technique has the potential to significantly improve the ability to make individualized decisions about treatment.

Key words: Prostate cancer. PSA. SUVmax. PSMA. PET/CT. Correlation.

INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES

En un estudio realizado en 2016 por Uprimny, et al., llevaron a cabo la evaluación de la intensidad de la captación de Galio 68-Antígeno de membrana específico de próstata (^{68}Ga -PSMA) en el tumor primario y las metástasis en pacientes con cáncer de próstata antes de la terapia, para determinar si existe una correlación entre la acumulación del ^{68}Ga -PSMA en el tumor primario y la puntuación de Gleason o el nivel de antígeno prostático específico (APE). Encontraron que los pacientes con cáncer de próstata con $\text{APE} \geq 10.0 \text{ ng/ml}$ exhibieron significativamente niveles más altos de captación que aquellos con niveles de $\text{APE} < 10.0 \text{ ng/ml}$ (mediana de valor estandarizado de captación máximo [SUVmáx]: 17.6 versus 7.7; $p < 0.001$)¹.

En 2017, Koerber, et al. realizaron un estudio con 100 pacientes en el que correlacionaron la

captación de PSMA en lesiones prostáticas en pacientes con cáncer de próstata recientemente diagnosticado y sin tratamiento, y encontraron que los pacientes con mayor APE, mayor puntuación de Gleason y mayor puntuación de riesgo de Amico tuvieron una mayor captación de PSMA, estadísticamente significativa en la tomografía por emisión de positrones y su fusión híbrida con la tomografía computarizada (PET/CT) ($p = 0.001$ cada uno)².

Sanli, et al., en el año 2017, llevaron a cabo un estudio con el objetivo de investigar la relación entre el nivel de APE en suero, la puntuación de Gleason de cáncer de próstata y el resultado de Galio 68-Antígeno de membrana específico de próstata tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada (^{68}Ga -PSMA PET/CT) en pacientes con cáncer de próstata recurrente. Un total de 109 pacientes consecutivos que tuvieron recurrencia de APE después de prostatectomía radical y/u

hormonoterapia y/o radioterapia fueron incluidos en este estudio. En el análisis de ROC para el estudio de cohorte, el valor de corte óptimo del APE sérico total se determinó en 0.67 ng/ml para distinguir entre imágenes de ^{68}Ga -PSMA PET/CT positivas y negativas, con un área bajo la curva de 0.952 (IC 95%: 0.911-0.993), y se encontró que se pueden usar los valores totales de APE en suero para estimar la probabilidad de resultados positivos de ^{68}Ga -PSMA PET/CT. No se encontró significación estadística entre los hallazgos positivos y negativos de ^{68}Ga -PSMA PET/CT en términos de puntuación de Gleason³.

Uno de los estudios, llevado a cabo en la Ciudad de México, en julio de 2017, en el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología, por Medina-Ornelas, et al., fue un análisis retrospectivo en el que investigaron la asociación entre el nivel de APE en la misma semana de la realización de la ^{68}Ga -PSMA PET/CT y el volumen tumoral metabólico (MTV) en 84 pacientes con cáncer de próstata en progresión bioquímica. Los niveles medios de APE en los pacientes con enfermedad limitada a la próstata (2.8 ng/ml), metástasis a ganglios linfáticos (6.8 ng/ml) y metástasis óseas (16.8 ng/ml) fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). Con esto se llegó a la conclusión que existe una correlación entre el MTV y el APE, lo cual puede tener impacto sobre el tratamiento⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La medición de los valores de SUV_{máx} de las lesiones en estudios de ^{68}Ga -PSMA PET/CT proporciona información correspondiente a la

actividad celular proliferativa y la celularidad en el tumor, así como también refleja la respuesta general del tumor al tratamiento. El SUV_{máx} evaluado por PET/CT puede reflejar el estado clínico en pacientes con carcinoma de próstata y posiblemente correlacionarse con los niveles de APE. Es por eso por lo que decidimos plantearnos la siguiente pregunta: ¿existe una correlación entre los niveles de APE y los valores de SUV_{máx} en los pacientes evaluados con ^{68}Ga -PSMA PET/CT?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer diagnosticado más frecuentemente en hombres y la quinta causa de muerte relacionada con el cáncer en hombres a nivel mundial. En México, es el cáncer con mayor número de nuevos casos en hombres, y representa el 29.3%. Se conoce que la evaluación multidisciplinaria en el ámbito de la oncología clínica, en este caso en los pacientes con cáncer de próstata, permite obtener mejores resultados en su diagnóstico, manejo, tratamiento y seguimiento. En este punto, los estudios con PET/CT con el radiofármaco PSMA (*prostate specific membrane antigen* por sus siglas en inglés) marcado con ^{68}Ga -PSMA PET/CT contribuyen, mediante el análisis de procesos fisiológicos, a brindar información importante al médico clínico para la toma de decisiones en las distintas etapas diagnósticas y terapéuticas de una enfermedad.

El presente trabajo tiene como finalidad estudiar la correlación de los niveles de SUV_{máx} de la ^{68}Ga -PSMA PET/CT y los niveles de APE en pacientes con cáncer de próstata. Esto ayudará a un continuo perfeccionamiento en la

práctica clínica para ser cada vez más certeros en el análisis de un examen híbrido y brindar-le al paciente mejores oportunidades terapéuticas futuras, según el resultado del examen.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Principal:

- Conocer la correlación entre los niveles de APE y SUVmáx en pacientes con cáncer de próstata evaluados con ^{68}Ga -PSMA PET/CT.

Secundarios:

- Conocer si existe correlación positiva entre los valores de SUVmáx y los de la puntuación de Gleason en los pacientes con cáncer de próstata a los que se les realizó un estudio de ^{68}Ga -PSMA PET/CT.
- Describir las características demográficas y clínicas de la población en estudio.
- Determinar el grado histológico predominante de la población en estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño metodológico

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal en una muestra no aleatoria.

Universo de estudio

Pacientes con cáncer de próstata comprobados por biopsia, a los que se les realizó un estudio de ^{68}Ga -PSMA PET/CT en el Hospital Médica Sur, y que contaron con el dato de

laboratorio de APE en un periodo comprendido entre el año 2015 y 2018.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron 90 estudios de ^{68}Ga -PSMA PET/CT en 73 pacientes con cáncer de próstata en el Hospital Médica Sur, en un periodo comprendido entre el año 2015 y el 2018.

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia de expedientes consecutivos de 2015 al 2018.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con cáncer de próstata comprobado por biopsia, a los que se les realizó un estudio de ^{68}Ga -PSMA PET/CT en el Hospital Médica Sur, y que contaron con el dato de laboratorio de APE cercano a la fecha del estudio de PET/CT.

Criterios de exclusión:

- Estudios de PET-CT realizados a pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata y que no contaron con el dato de laboratorio de APE.
- Estudios de PET-CT realizados a pacientes que no tuvieron comprobado el diagnóstico de cáncer de próstata por biopsia.
- Estudios de PET-CT realizados a pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata y que contaron con diagnóstico de otra neoplasia (doble primario).

Criterios de eliminación:

- Estudios que no cumplieron con todos los criterios de inclusión ni con las variables del estudio.

Descripción de procedimientos

Se llevó a cabo una revisión y análisis retrospectivo de reportes de estudios de ^{68}Ga -PSMA PET/CT entre los años 2015 y 2018 en el Hospital Médica Sur. Se seleccionaron los pacientes que tuvieron diagnóstico de cáncer de próstata confirmado por biopsia, con base en el reporte se obtuvieron los datos demográficos, clínicos y valores de SUV_{máx} de la enfermedad de cada paciente. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los requisitos antes mencionados, y se extrajeron los valores de APE y escala de Gleason de los expedientes clínicos y de laboratorio. Después se realizó un vaciamiento de datos en una tabla de recolección para poder ordenarlos, y se realizó el análisis.

Validación de datos

La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se muestran como medianas y rangos intercuartiles (IQR), así como porcentajes.

Para la correlación entre los niveles de PSA en sangre y el análisis de SUV_{máx}, y las características clínicas de la enfermedad, se utilizó la prueba no paramétrica de Spearman-Rank. El nivel de significancia utilizado fue $p \leq 0.05$ (dos colas).

La precisión diagnóstica del SUV_{máx} se calculó mediante la sensibilidad y especificidad y el área bajo la curva.

El análisis fue realizado por el *software* IBM SPSS Statistics versión 25 para Mac OS (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej. Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

RESULTADOS

Se realizaron un total de 96 exploraciones de ^{68}Ga -PSMA PET/CT a 73 hombres con carcinoma prostático probado por biopsia. Las indicaciones del estudio fueron: estadificación 12.2% ($n = 11$), reestadificación 14.4% ($n = 13$), recurrencia bioquímica 38.8% ($n = 35$), evaluación de la respuesta al tratamiento 20% ($n = 18$) y seguimiento 14.4% ($n = 13$).

Había 90 exploraciones que tenían datos de laboratorio de APE cerca de su exploración PET/CT, tomando como referencia un intervalo máximo de 2 meses. Los 6 estudios restantes se excluyeron porque no había suficientes datos de laboratorio disponibles. Se incluyeron en este estudio un total de 70

FIGURA 1. Diagrama de flujo de pacientes. APE: antígeno prostático específico; PET: tomografía por emisión de positrones; PSMA: antígeno de membrana próstata específico; TC: tomografía computarizada; ^{68}Ga : galio 68.

pacientes varones. Solo 58 pacientes tenían un reporte de patología de puntuación de Gleason.

En el 90% (n = 81) de los casos se realizó una exploración ^{68}Ga -PSMA PET/CT una vez, y en el 10% (n = 9) se realizó dos o más veces (Fig. 1).

La mediana de edad fue de 68.0 años (IQR: 63-74 años), con un APE mediano de 1.84 ng/ml (IQR: 0.42-6.04 ng/ml), una mediana de SUV de 5.8 (IQR: 0.0-13.55) y una puntuación promedio de Gleason de 7 (IQR: 6-9) (Tabla 1).

Según el análisis de correlación de rango de Spearman, se demostró una correlación positiva entre los niveles sanguíneos de APE y los valores de SUVmáx de ^{68}Ga -PSMA PET/CT

en lesiones secundarias de carcinoma prostático ($r = 0.47$; $p = 0.01$) (Fig. 2).

Las exploraciones de ^{68}Ga -PSMA PET/CT fueron negativas en el 30% (n = 26) de los pacientes y positivas en el 70% (n = 64) de los pacientes, de estos, el 44% (n = 40) fueron metastásicos y el 26% (n = 24) tenían enfermedad regional.

Hicimos una subdivisión grupal dentro de nuestros pacientes totales para hacer una correlación entre los niveles séricos de APE y los valores de SUVmáx. Los dividimos en un grupo de pacientes con enfermedad regional ($r = 0.33$)/enfermedad metastásica ($r = 0.48$) y otro con pacientes no tratados ($r = 0.06$). Se encontró una correlación positiva solo con los pacientes tratados ($r = 0.52$; $p = 0.01$) (Fig. 3).

TABLA 1. Características de los pacientes

	N	Media	Mínimo	Máximo	25	Percentiles 50 (medianas)	75
Edad (años)	90	68	45	88	63.00	68.00	74.25
APE (ng/ml)	90	5.7	0.0	63.7	0.42	1.84	6.04
SUVmax	90	8.6	0.0	47	0.00	5.80	13.55
Gleason	58	7.3	4	10	6.00	7.00	9.00

FIGURA 2. El diagrama de dispersión muestra la correlación entre los niveles de APE y los valores de SUVmáx, que alcanza significancia estadística (rSpearman = 0.47; $p < 0.01$). APE: antígeno prostático específico; SUVmáx: valor de captación máxima estandarizada.

No hubo correlación demostrada entre la puntuación de Gleason y los valores de APE ($r = 0.20$; $p < 0.01$). Se demostró una correlación positiva entre la puntuación de Gleason y el SUVmáx ($r = 0.43$; $p = 0.01$) (Fig. 4).

La precisión diagnóstica del valor SUVmáx se calculó para la detección de cáncer de próstata con un punto de corte de 2.25. Se eligió este punto de corte porque mostraba un área bajo la curva área bajo la curva característica

operativa del receptor (AUROC) de 0.96. La sensibilidad de SUVmáx para detectar la enfermedad activa en el cáncer de próstata fue del 71%, mientras que la especificidad fue del 33% (Figs. 5 y 6).

DISCUSIÓN

Se demostró una correlación positiva entre el SUVmáx de las exploraciones ^{68}Ga -PSMA

FIGURA 3. El diagrama de dispersión muestra la correlación entre el nivel de APE y el valor de SUVmáx en los pacientes tratados, que alcanza significancia estadística ($r_{\text{Spearman}} = 0.52$; $p < 0.01$). APE: antígeno prostático específico; SUVmáx: valor de captación máxima estandarizada.

FIGURA 4. El diagrama de dispersión muestra la correlación entre los puntajes de Gleason y los valores de SUVmáx, que alcanza significancia estadística ($r_{\text{Spearman}} = 0.43$; $p < 0.01$). SUVmáx: valor de captación máxima estandarizada.

PET/CT de las lesiones positivas en pacientes con cáncer de próstata y los niveles plasmáticos de APE, en diferentes etapas de la

enfermedad. Los valores de SUVmáx en PET/CT con este radiofármaco específico van de acuerdo con la carga tumoral.

FIGURA 5. ^{68}Ga -PSMA PET/CT de dos pacientes con cáncer de próstata tratado, con lesiones metastásicas. **A:** reconstrucción MIP e imágenes de PET/CT fusionadas, APE de 159.3 ng/ml, MIP muestra metástasis ósea múltiples (flecha), SUVmáx 17.5. **B:** Máxima intensidad de proyección y fusión PET/CT, APE de 1.0 ng/ml, el MIP muestra una lesión ósea metastásica en la quinta costilla (flecha), SUVmáx 2.0. APE: antígeno prostático específico; MIP: máxima intensidad de proyección; PET: tomografía por emisión de positrones; PSMA: antígeno de membrana próstata específico; SUVmáx: valor de captación máxima estandarizada; TC: tomografía computarizada; ^{68}Ga : galio 68.

Se ha demostrado que la expresión de PSMA aumenta progresivamente en tumores de grado superior, bajo privación de andrógenos, enfermedad metastásica y resistente a las hormonas⁵.

A niveles más altos de SUVmáx, aumenta la probabilidad de que la lesión sea neoplásica. Por lo tanto, si un valor alto de APE predice un SUVmáx alto, es útil saber qué pacientes tienen más probabilidades de tener metástasis y qué pacientes se beneficiarán con una exploración ^{68}Ga -PSMA PET/CT.

La absorción de ^{68}Ga -PSMA, se correlacionó significativamente también con los valores de APE en pacientes que habían sido tratados, lo que está de acuerdo con los resultados previos de varios estudios en pacientes con recurrencia bioquímica de

carcinoma prostático, que podría tener una aplicación pronóstica⁶. Como el nivel de APE en este entorno refleja en gran medida el volumen del tumor, la sensibilidad de ^{68}Ga -PSMA PET/CT en la detección de lesiones recurrentes aumenta a medida que aumentan los valores de APE⁷.

La correlación entre el grupo de valores de SUVmáx de la lesión del paciente no tratado y los niveles de APE no tuvo una significación estadística, esto puede deberse al pequeño tamaño de la muestra utilizada en este grupo.

La precisión diagnóstica del valor SUVmáx para la detección de cáncer de próstata mostró una sensibilidad del 71% para detectar la enfermedad activa en el cáncer de próstata en nuestro estudio. La especificidad fue baja,

FIGURA 6. Paciente de 67 años con diagnóstico de cáncer de próstata tratado con prostatectomía + radioterapia. **A:** reconstrucción MIP de PET/CT ^{68}Ga -PSMA muestra un tejido prostático residual de 7 cm (flecha), con SUVmáx de 34.2. APE: 4.76 ng/ml; **B:** reconstrucción MIP de 6 meses después del tratamiento con disminución en el tamaño del tejido residual de 4 cm (flecha) y disminución del SUVmáx 6.9, APE = 0. APE: antígeno prostático específico; MIP: máxima intensidad de proyección; PET: tomografía por emisión de positrones; PSMA: antígeno de membrana próstata específico; SUVmáx: valor de captación máxima estandarizada; TC: tomografía computarizada; ^{68}Ga : Galio 68.

del 33%. Esta es una información importante durante la interpretación de la PET/CT, ya que un número creciente de series de casos e informes describen la captación de PSMA en procesos benignos como la actividad osteoblástica o en tumores benignos con expresión de PSMA⁵.

No hubo correlación entre los valores de APE y las puntuaciones de Gleason. Una posible explicación de esta correlación negativa entre la absorción de ^{68}Ga -PSMA y los parámetros mencionados anteriormente podría ser la heterogeneidad de la expresión de PSMA en el carcinoma prostático, y probablemente debido al número relativamente bajo de pacientes en este subgrupo.

La correlación entre la puntuación de Gleason y SUVmáx fue positiva, este es un hecho importante a tener en cuenta, ya que muestra que, cuanto mayor es la agresividad del tumor, mayor es el riesgo de metástasis, con sobreexpresión del PSMA, y demuestra su utilidad en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

CONCLUSIONES

Se demostró una correlación positiva entre los valores de APE y SUVmáx, lo que se traduce en la utilidad de ^{68}Ga -PSMA PET/CT en diferentes etapas de la enfermedad.

Los hallazgos presentados son un fuerte indicador de que la información proporcionada por ^{68}Ga -PSMA PET/CT ayuda a localizar y conocer la extensión del cáncer, y tiene el potencial de mejorar significativamente la capacidad de toma de decisiones individualizada sobre el tratamiento.

Los valores de SUVmáx en PET-PSMA van de acuerdo con la carga tumoral. La expresión de PSMA se incrementa en tumores de mayor grado. A niveles más altos de SUVmáx, la probabilidad de que la lesión sea neoplásica aumenta. Por lo tanto, si un valor alto de APE predice un SUV alto, es útil saber qué pacientes tienen más probabilidades de tener metástasis y cuáles se beneficiarán con una PET-PSMA.

La correlación entre la puntuación de Gleason y el SUVmáx fue positiva, esto muestra que, cuanto mayor es la agresividad del tumor, mayor es el riesgo de metástasis, con la sobreexpresión de la PSMA.

AGRADECIMIENTOS

A todos los autores de este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el

consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, 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;44:941-9.
2. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. *J Nucl Med*. 2017;58:1943-8.
3. Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, Buyukkaya F, İribas A, Alcin G, et al. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of ^{68}Ga -PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Ann Nucl Med*. 2017;31:709-17.
4. Medina-Ornelas S, García-Pérez F, Hernández-Pedro N, Arellano Zárate A, Albúndiz López B. Correlación entre el volumen molecular tumoral evaluado con PET/TC con ^{68}Ga -PSMA y los niveles de antígeno prostático específico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(4):223-8.
5. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. PET con antígeno de membrana específico de próstata: utilidad clínica en cáncer de próstata, patrones normales, perlas y trampas. *Radiographics*. 2018;38(1):200-17.
6. Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, Buyukkaya F, İribas A, Alcin G, et al. Relaciones entre los niveles séricos de PSA, las puntuaciones de Gleason y los resultados de ^{68}Ga -PSMA PET/CT en pacientes con cáncer de próstata recurrente. *Ann Nucl Med*. 2017;31:709.
7. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT en la estadificación primaria del cáncer de próstata: el APE y la puntuación de Gleason predicen la intensidad de la acumulación de marcadores en el tumor primario. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):941-9.