



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Estudio de imágenes combinadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET - TAC) mediante la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) para la detección del cáncer de próstata.

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Hernández Abad, Alejandro

Tutor/a: Bosch Roig, Ignacio

Cotutor/a externo: RUIZ CERDA, JOSE LUIS

Director/a Experimental: SOPENA NOVALES, PABLO

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUOLA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

Curso Académico:

Estudio de imágenes combinadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET – TAC) mediante la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) para la detección del cáncer de próstata

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Ignacio Bosch, por haberme tendido la mano, apoyado y ayudado en el desarrollo de este Trabajo Final de Grado.

A mis cotutores, José Luis Ruiz Cerdá y Pablo Sopena Novales, médicos especialistas, por haberme enseñado tanto de la materia descrita y por haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos en este último curso académico en el Hospital Universitario la Fe.

A mi familia, por ser uno de los pilares fundamentales de mi día a día, poniendo su confianza en mí y ayudándome siempre que lo he necesitado.

RESUMEN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen de Medicina Nuclear que permite la obtención de imágenes médicas inyectando pequeñas cantidades de radiofármacos que se incorporan al metabolismo de las células tumorales para permitir su localización. Al asociarla con la tomografía axial computarizada (TAC), se consigue localizar con mayor exactitud la zona anatómica que presenta hipercaptación en el PET. El objetivo de este trabajo es el estudio de la utilidad del PET – TAC para la detección de metástasis en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata tras tratamiento de intención radical. Se trata de pacientes con cáncer de próstata que han sido tratados con cirugía o con radioterapia, y que presentan un aumento del nivel del antígeno prostático específico (PSA). Se intenta saber si, con la técnica PET – TAC con PSMA, se puede confirmar que la enfermedad ha reaparecido y dónde se encuentra la recidiva.

Palabras Clave: tomografía, Medicina Nuclear, imágenes médicas, radiofármacos, células tumorales, localización, exactitud, zona anatómica, hipercaptación, estudio, detección, metástasis, recidiva, cáncer de próstata, intención radical, cirugía, radioterapia, aumento, PSA.

RESUM

La tomografía per emissió de positrons (PET) és una tècnica d'imatge de Medicina Nuclear que permet l'obtenció d'imatges mèdiques injectant xicotetes quantitats de radiofàrmacs que s'incorporen al metabolisme de les cèl·lules tumorals per a permetre la seua localització. En associar-la amb la tomografia axial informatitzada (TAC), s'aconsegueix localitzar amb major exactitud la zona anatòmica que presenta *hipercaptación en el PET. L'objectiu d'aquest treball és l'estudi de la utilitat del PET – TAC per a la detecció de metàstasi en pacients amb recidiva bioquímica de càncer de pròstata després de tractament d'intenció radical. Es tracta de pacients amb càncer de pròstata que han sigut tractats amb cirurgia o amb radioteràpia, i que presenten un augment del nivell de l'antigen prostàtic específic (PSA). S'intenta saber si, amb la tècnica PET – TAC amb PSMA, es pot confirmar que la malaltia ha reaparegut i on es troba la recidiva.

Paraules Clau: tomografia, Medicina Nuclear, imatges mèdiques, radiofàrmacs, cèl·lules tumorals, localització, exactitud, zona anatòmica, hipercaptación, estudi, detecció, metàstasi, recidiva, càncer de pròstata, intenció radical, cirurgia, radioteràpia, augment, PSA.

ABSTRACT

Positron Emission Tomography (PET) is a Nuclear Medicine imaging technique that allows obtaining medical images by injecting small quantities of radiopharmaceuticals that are incorporated into the metabolism of tumor cells to allow their localization. By associating it with computed axial tomography (CAT), it is possible to localize with greater accuracy the anatomical area that shows hyperuptake in PET. The aim of this work is to study the usefulness of PET-CT for the detection of metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical treatment. These are patients with prostate cancer who have been treated with surgery or radiotherapy, and who present an increase in the level of prostate specific antigen (PSA). The aim is to find out whether, with the PET - CT technique with PSMA, it can be confirmed that the disease has reappeared and where the recurrence is located.

Keywords: tomography, Nuclear Medicine, medical imaging, radiopharmaceuticals, tumor cells, localization, accuracy, anatomical area, hypercaptation, study, detection, metastasis, recurrence, prostate cancer, radical intent, surgery, radiotherapy, enhancement, PSA.

Índice general

I. MEMORIA	12
II. PRESUPUESTO	50
III. ANEXOS.....	54

Índice de la memoria

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. ANTECEDENTES. HISTORIA DE LA MEDICINA NUCLEAR	13
1.2. MEDICINA NUCLEAR	15
1.3. IMAGEN MÉDICA NUCLEAR	16
1.3.1. <i>Tomografía Axial Computarizada (TAC)</i>	16
1.3.2. <i>Tomografía por Emisión de Positrones (PET)</i>	17
1.3.3. <i>Tomógrafo PET – TAC</i>	18
1.4. RADIOFÁRMACOS. TRAZADORES PARA CÁNCER DE PRÓSTATA.	20
1.4.1. <i>Fluorodesoxiglucosa (FDG)</i>	20
1.4.2. <i>Colina</i>	21
1.4.3. <i>Antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA)</i>	21
2. MOTIVACIÓN	22
3. JUSTIFICACIÓN	23
4. OBJETIVOS	25
5. MATERIALES Y MÉTODOS	26
5.1. 5.1. HERRAMIENTAS INFORMÁTICAS	26
5.1.1. <i>5.1.1. Microsoft Office</i>	26
5.1.2. <i>5.1.2. IBM SPSS Statistics</i>	26
5.2. 5.2. METODOLOGÍA.....	27
6. RESULTADOS	33
6.1. 6.1. POSITIVIDAD DEL PSMA	33
6.2. 6.2. CURVA ROC	37
6.3. 6.3. VALOR DE PSA Y POSITIVIDAD DEL PSMA POR LOCALIZACIÓN DE LA METÁSTASIS.....	38
7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	43
8. CONCLUSIONES	45
9. REFERENCIAS	46

Índice de presupuestos

1.	INTRODUCCIÓN.....	51
2.	CUADRO PRECIOS MANO DE OBRA	51
3.	CUADRO PRECIOS MATERIALES	51
4.	CUADRO PRECIOS DESCOMPUESTOS	52
5.	CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS	52
6.	CUADRO PRESUPUESTOS PARCIALES	53
7.	CUADRO PRESUPUESTO TOTAL	53

Índice de figuras

FIGURA 1. PRIMERA RADIOGRAFÍA DE LA HISTORIA: MANO DE ANNA BERTHA LUDWIG, ESPOSA DE WILHELM CONRAD ROENTGEN [2].	13
FIGURA 2. PORTADA DE LA TESIS DE MARÍA SALOMEA SKLODOWSKA – CURIE [5].	14
FIGURA 3. TECNECIO, PRIMER ELEMENTO RADIOACTIVO CREADO ARTIFICIALMENTE [7].	15
FIGURA 4. EQUIPO DE TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC) [11].	16
FIGURA 5. EQUIPO DE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) [14].	17
FIGURA 6. DETECCIÓN DE COINCIDENCIA DE ANIQUILACIÓN [15].	18
FIGURA 7. ESQUEMA DE UN TOMÓGRAFO PET – TAC [16].	18
FIGURA 8. IMAGEN PET – TAC [17].	19
FIGURA 9. RADIOFÁRMACO. COMPONENTES [19].	20
FIGURA 10. INCIDENCIA ESTIMADA DE TUMORES EN LA POBLACIÓN MUNDIAL, AMBOS SEXOS [23]. ..	23
FIGURA 11. DIFERENTES VALORES DE AUC [28].	27
FIGURA 12. EXTRACTO DE LA BASE DE DATOS.	28
FIGURA 13. EXTRACTO DE LA BASE DE DATOS CON TODAS LAS VARIABLES COMPLETAS.	29
FIGURA 14. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE ESTABLECIDOS.	30
FIGURA 15. IMPORTACIÓN DE LOS DATOS A IBM SPSS.	31
FIGURA 16. BASE DE DATOS ESTRUCTURADA Y FILTRADA.	31
FIGURA 17. PESTAÑA VISTA DE VARIABLES DE SPSS STATISTICS.	32
FIGURA 18. DETECCIÓN VARIABLE DE INTERÉS PARA LOCALIZAR LOS DATOS PERDIDOS.	32
FIGURA 19. INTRODUCCIÓN DEL VALOR PARA LOCALIZAR LOS DATOS PERDIDOS.	32
FIGURA 20. SELECCIÓN DE LOS DATOS PARA OBTENER LA POSITIVIDAD.	33
FIGURA 21. CONDICIÓN QUE HA DE CUMPLIRSE EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE PSA ESTABLECIDOS POR LA LITERATURA.	33
FIGURA 22. ANÁLISIS DE LOS DATOS.	34
FIGURA 23. ANÁLISIS DE LOS DATOS EN FUNCIÓN DE LA DETECCIÓN DE LA PRUEBA.	34
FIGURA 24. CONDICIÓN QUE HA DE CUMPLIRSE EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE PSA ESTABLECIDOS POR LA LITERATURA.	35
FIGURA 25. CONDICIÓN QUE HA DE CUMPLIRSE EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE PSA ESTABLECIDOS POR LA LITERATURA.	35
FIGURA 26. CONDICIÓN QUE HA DE CUMPLIRSE EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE PSA ESTABLECIDOS POR LA LITERATURA.	36
FIGURA 27. CONDICIÓN QUE HA DE CUMPLIRSE EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE PSA ESTABLECIDOS POR LA LITERATURA.	37
FIGURA 28. OBTENCIÓN DE LA CURVA ROC.	38
FIGURA 29. ÁREA Y CURVA ROC	38
FIGURA 30. SELECCIÓN ESTADIAJE T.	39
FIGURA 31. OBTENCIÓN DEL VALOR MEDIO DE PSA.	39
FIGURA 32. SELECCIÓN ESTADIAJE N.	40

Estudio de imágenes combinadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET – TAC) mediante la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) para la detección del cáncer de próstata

FIGURA 33. SELECCIÓN ESTADIAJE M1A.....	41
FIGURA 34. SELECCIÓN ESTADIAJE M1B.....	41
FIGURA 35. SELECCIÓN ESTADIAJE M1C.....	42

Índice de tablas

TABLA 1. CATEGORÍA GLEASON SEGÚN ISUP.	29
TABLA 2. POSITIVIDAD DEL PSMA EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE PSA [30].....	30
TABLA 3. SALIDA POSITIVIDAD PSMA PRIMER PUNTO DE CORTE.....	34
TABLA 4. SALIDA POSITIVIDAD PSMA SEGUNDO PUNTO DE CORTE.	35
TABLA 5. SALIDA POSITIVIDAD PSMA TERCER PUNTO DE CORTE.	36
TABLA 6. SALIDA POSITIVIDAD PSMA CUARTO PUNTO DE CORTE.	36
TABLA 7. SALIDA POSITIVIDAD PSMA QUINTO PUNTO DE CORTE.	37
TABLA 8. VALOR PSA MEDIO EN LA ZONA DE LA PRÓSTATA. ESTADIAJE T.	40
TABLA 9. VALOR PSA MEDIO EN LA ZONA DE LA PRÓSTATA. ESTADIAJE N.	40
TABLA 10. VALOR PSA MEDIO EN LA ZONA DE LA PRÓSTATA. ESTADIAJE M1A.	41
TABLA 11. VALOR PSA MEDIO EN LA ZONA DE LA PRÓSTATA. ESTADIAJE M1B.	42
TABLA 12. VALOR PSA MEDIO EN LA ZONA DE LA PRÓSTATA. ESTADIAJE M1C.	42
TABLA 13. POSITIVIDAD DE LA TÉCNICA CON PSMA.....	43
TABLA 14. COMPARATIVA DE RESULTADOS ENTRE EL ESTADO DEL ARTE Y NUESTRO ESTUDIO.	43
TABLA 15. COMPARATIVA DEL RENDIMIENTO ENTRE EL ESTUDIO DEL ARTE Y NUESTRO ESTUDIO.	43
TABLA 16. VALOR MEDIO DEL PSA Y POSITIVIDAD DEL PSMA POR LOCALIZACIÓN DE LA METÁSTASIS.	44

I. MEMORIA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes. Historia de la Medicina Nuclear

El origen de la radiología se sitúa en 1895 con el descubrimiento por parte del físico alemán Wilhelm Conrad Roentgen de los rayos X. Roentgen se encontraba investigando las propiedades de los rayos catódicos y observó accidentalmente la misteriosa luminiscencia de un papel pintado con una sustancia fluorescente sensible a la luz (platinocianuro de bario). El papel se encontraba a cierta distancia de un tubo de descarga de gas con el que estaba trabajando y, aún después de haber cubierto el tubo con cartón, la fluorescencia no disminuyó. Entre los puntos fundamentales, por ejemplo, se establecía que los rayos podían penetrar casi todo, incluida la mano de su esposa, pero no los huesos (que dejaban una sombra sobre una placa fotosensible). Los resultados de su investigación fueron publicados en el artículo *'Sobre una nueva clase de rayos'*. De esta forma, la primera radiografía surge gracias a su inquietud de querer plasmar la imagen en una placa fotográfica [1].

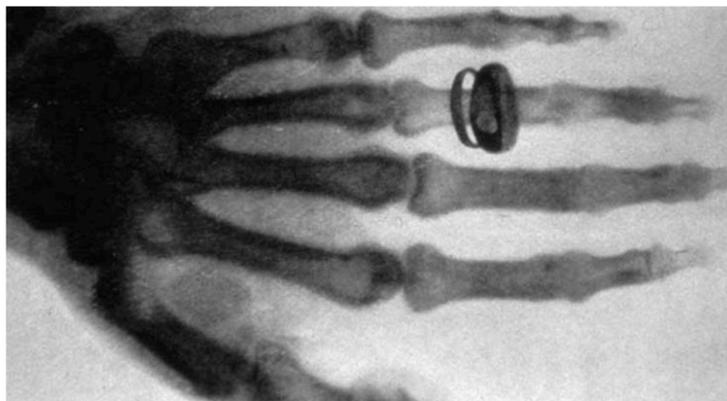


Figura 1. Primera radiografía de la historia: mano de Anna Bertha Ludwig, esposa de Wilhelm Conrad Roentgen [2].

Este hallazgo le proporcionó numerosos premios, condecoraciones, diversos nombramientos honoríficos y, finalmente, en 1901, recibiría el premio Nobel de Física.

Al año siguiente, Henri Becquerel, físico francés, descubrió la radioactividad. Se basó en los trabajos y en las publicaciones de Roentgen y observó, durante la realización de experimentos de fluorescencia, que el uranio producía de forma espontánea unos rayos capaces de revelar una placa fotográfica. A estos rayos de radiación los denominó rayos de Becquerel. Este descubrimiento supuso un gran acontecimiento para la imagen médica [3].

Marie Curie, mujer de origen polaco que desarrolló su actividad científica en Francia, en 1898, denominó, a los “rayos” descubiertos por Becquerel, radioactividad natural. Durante el estudio de los mismos, observó que la radiactividad producida por estos rayos dependía directamente de la cantidad de átomos presentes. Además, utilizando las técnicas piezoeléctricas inventadas por Pierre Curie, su marido, midió las radiaciones en la pechlenita, un mineral que contiene uranio. Observó que las radiaciones emitidas por este mineral eran superiores a las del propio uranio, por lo que supuso que tenía que haber elementos desconocidos en este mineral, además del uranio. De esta forma, junto con su marido, descubrieron el polonio y el radio. Así, Marie Curie fue la primera científica en utilizar el término ‘radiactivo’ para describir los elementos que emiten radiación al descomponerse sus núcleos. Gracias a estos descubrimientos, Marie y Pierre Curie fueron galardonados con el premio Nobel de Física en 1903, que compartieron con

Becquerel. Marie Curie se convertiría en la primera mujer en recibir este premio. Posteriormente conseguiría el premio Nobel de Química en 1912 por sus descubrimientos con el radio y sus compuestos [4]. Así, Henri Becquerel como Marie Curie pueden ser considerados como los precursores de la Medicina Nuclear.

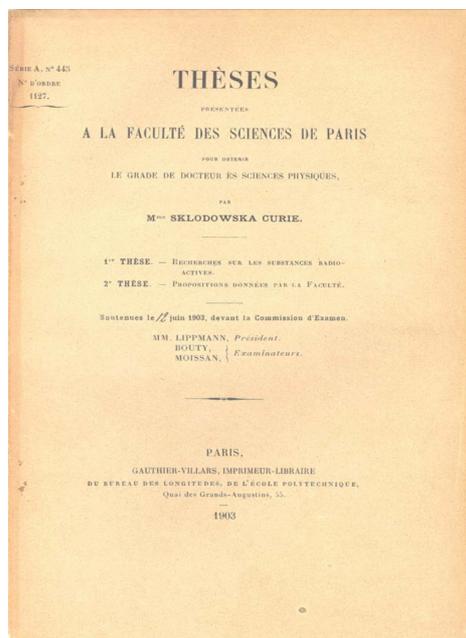


Figura 2. Portada de la tesis de María Salomea Sklodowska – Curie [5].

En 1913, Frederick Soddy, químico e investigador inglés, demostró que el uranio se transformaba en radio, y que los elementos radiactivos pueden tener más de un peso atómico, a pesar de que sus propiedades químicas sean idénticas, lo que le llevó al concepto de isótopo (átomos de un mismo elemento, cuyos núcleos tienen una cantidad diferente de neutrones, y por lo tanto, difieren en número másico). Estas y otras investigaciones en el campo de la radiactividad le hicieron merecedor del Premio Nobel de Química en 1921.

Se considera que la Medicina Nuclear nace en 1934, año en el que Irene y Jean Frédéric Joliot-Curie -galardonados con el Nobel de Química al año siguiente- descubrieron la radiactividad artificial mediante el bombardeo de aluminio con fuentes de polonio. Su investigación se basó en la síntesis de nuevos elementos radiactivos, estudiando las reacciones en cadena y los requisitos para la construcción de un reactor nuclear que utilizó fisión nuclear controlada para generar energía mediante el uso de uranio y agua pesada [6].

Roberts y Evans, en 1938, realizaron el primer estudio sobre la fisiología del tiroides con radioyodo, mientras que Hamilton y Soley determinaron las curvas de captación y excreción del yodo-131 (I^{131}) por parte de esta glándula. A partir de esto, se iniciaron las aplicaciones médicas de los radioisótopos y, desde entonces, los descubrimientos de las aplicaciones e indicaciones clínicas de estos isótopos radiactivos son incesantes. En la década de los 40, Hert y Roberts iniciaron los tratamientos metabólicos con radioyodo del hipertiroidismo y Seidlin y Marinelli aplicaron este isótopo para el tratamiento del tiroides. Asimismo, Félix Bloch y Edward Purcell descubrieron el fenómeno de la resonancia magnética, hecho por el cuál recibieron el premio Nobel de Física en 1952.

A mediados del siglo XX, Benedict Cassen desarrolló el primer sistema de imagen médica nuclear, el escáner rectilíneo. En 1952, Hal Anger desarrolló la cámara centelladora de Anger.

Hasta estas fechas, los profesionales que trabajaban en el campo de la Medicina Nuclear se les conocía como “especialistas en Medicina Atómica” hasta que, en el LII Congreso de la American Roetgen Ray Society, el Dr. Reynolds propuso, y se aceptó el nombre de Medicina Nuclear para esta disciplina dentro de la medicina.

En los años 60, Harper y Lathrop introdujeron un isómero nuclear metaestable, el tecnecio-99 (^{99m}Tc), como trazador en la Medicina Nuclear. Esta sustancia se emplearía, posteriormente, en la mayoría de las técnicas en esta disciplina. Posteriormente, se integró la informática en la Medicina Nuclear para el cálculo de volúmenes sanguíneos con técnicas radioisotópicas con un ordenador IBM gracias a Hidalgo y Cois. Además, en 1968, Oberhausen utilizó un contador de cuerpo entero [7].

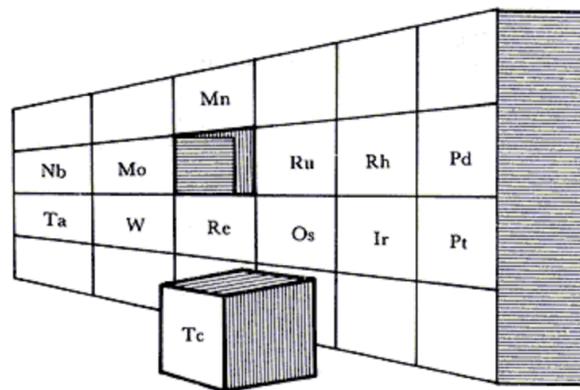


Figura 3. Tecnecio, primer elemento radiactivo creado artificialmente [7].

Finalmente, entrando en el último cuarto del siglo XX, se produjo una revolución en la Medicina Nuclear y, en concreto, en la imagen médica, gracias a la implementación de la tomografía computarizada (TAC). Este avance permitió la combinación de varias proyecciones en 2D para la obtención de imágenes tridimensionales de los órganos. Además de la consolidación de la tomografía por emisión de positrones (PET), en los años 80, aparece la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la imagen por resonancia magnética nuclear (RMN).

Todas estas innovaciones permiten medir no sólo la estructura anatómica de los órganos, sino que, además, permiten describir la forma en que estos fijan o procesan los radiofármacos. Es decir, este tipo de imágenes permiten registrar el funcionamiento correcto o anómalo de los órganos [9]. La Imagen Médica es una de las disciplinas de la medicina que mayor crecimiento está experimentando estas últimas décadas.

1.2. Medicina Nuclear

La Medicina Nuclear es definida por el Consejo para la Acreditación de la Educación Médica Graduada (ACGME) como “la especialidad médica que utiliza el principio de los trazadores con radiofármacos para evaluar molecular, metabólica, fisiológica y patológicamente distintas situaciones del cuerpo con propósitos de diagnóstico, terapia e investigación”. Estos radiofármacos se componen de una molécula denominada ligando (vector de disposición) que

presenta una afinidad biológica por un órgano o por un sistema de ellos por un radionucleido (vector de información) responsable de la emisión de la radiación. El vector de disposición es el que determina la distribución, el metabolismo y la eliminación del radiofármaco dentro del organismo. Sin embargo, la emisión del radionucleido permite la detección externa del radiofármaco, así como la absorción interna de dicha radiación cuando se utiliza para fines terapéuticos [10].

Gracias a los avances que se están desarrollando en esta especialidad y al aumento exponencial en las capacidades de los ordenadores, la imagen médica es uno de los campos que más deprisa está evolucionando. No solo se reduce el tiempo de exploración, sino que también se permiten una mejor observación, un menor tiempo de exposición y un menor suministro de dosis.

1.3. Imagen Médica Nuclear

Desde el hallazgo de los rayos X por parte de Roentgen, se han desarrollado diferentes técnicas de imagen médica. Estas nos permiten ver el interior del cuerpo humano de múltiples formas, dependiendo de la técnica empleada, y vamos a obtener una señal en consecuencia, revelando un tipo de información sobre la anatomía del cuerpo.

1.3.1. Tomografía Axial Computarizada (TAC)

La tomografía axial computarizada (TAC) es una tecnología de diagnóstico con imágenes que surge gracias al ingeniero británico Hounsfield en la década de los 70.

El TAC utiliza un equipo de rayos X espacial para crear imágenes transversales del cuerpo. El tubo de rayos X emite un haz colimado que atraviesa al paciente y es recibido por el detector, mientras que el sistema efectúa un movimiento circular. El conjunto de tubo y detectores, situados en posiciones opuestas entre sí, se encuentra dentro de una carcasa circular cuyo centro es hueco, denominado gantry.



Figura 4. Equipo de tomografía axial computarizada (TAC) [11].

Los cortes del TAC están orientados perpendicularmente al eje corporal y se denominan cortes axiales o transversales. Estos cortes tomográficos representan una porción más o menos delgada compuesta por un número determinado de elementos volumétricos [12].

La información es recogida por los detectores y es analizada por un ordenador, que reconstruye la imagen y la muestra por un monitor. Aquí, se representan las imágenes bidimensionales (píxeles) de los elementos de volumen (vóxeles).

Estas imágenes se pueden almacenar, observar en el monitor o imprimirse en una película. Se pueden crear actualmente, incluso, modelos tridimensionales de la zona del cuerpo juntando los diferentes cortes.

La principal ventaja que presenta el TAC es su capacidad de construir imágenes en 3D de la anatomía de interés, eliminando la superposición de las estructuras anatómicas, reduciendo la necesidad de realizar cirugías exploratorias. Así, la adquisición de imágenes es rápida, las imágenes diagnosticadas son de gran calidad y el TAC se ha extendido muy rápido, sustituyendo a numerosos procedimientos de adquisición de imágenes como la fluoroscopia.

1.3.2. Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen médica que, mediante el uso de radiofármacos, permiten la obtención de imágenes de procesos biológicos “in vivo”. El tomógrafo, el dispositivo encargado de la detección, es el encargado de registrar la radiación del radionucleido que ha sido ligado a una molécula diana (molécula de interés) mediante una síntesis química, ofreciendo así su distribución fisiológica o patológica en el organismo [13].



Figura 5. Equipo de tomografía por emisión de positrones (PET) [14].

En un sistema típico PET, varios anillos de detectores rodean al paciente. Los escáneres usan la detección de coincidencia de aniquilación (ACD): cuando un positrón pierde la mayoría de su energía cinética cuando es liberado por la materia, interacciona con un electrón por aniquilación y origina dos fotones de igual energía, que son emitidos en direcciones casi opuestas. El circuito electrónico de dentro del escáner identifica pares de interacciones ocurriendo casi al mismo tiempo, originado esta detección.

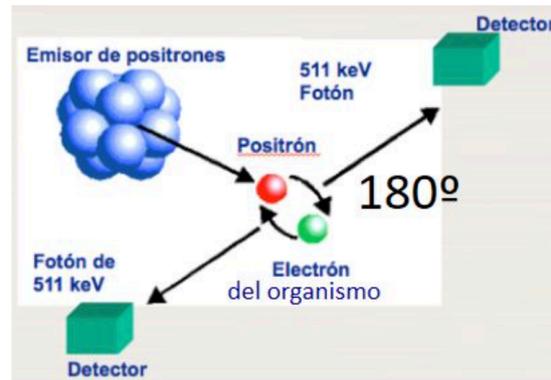


Figura 6. Detección de coincidencia de aniquilación [15].

El circuito del escáner determina la línea en el espacio conectando la localización de las dos interacciones y, de esta forma, establece la trayectoria de los fotones detectados. Con ello, obtenemos la distribución de la actividad del sujeto y, mediante sistemas informáticos de PET, se reconstruyen las imágenes transversales a partir de la proyección de los datos.

1.3.3. Tomógrafo PET – TAC

El primer tomógrafo que combina la tomografía axial y la tomografía por emisión de positrones fue introducido por Townsend en la Universidad de Pittsburgh, Pensilvania.

La combinación de estas dos técnicas de imagen ofrece una elevada resolución anatómica, independientemente de lo específico que sea el radiofármaco PET. Para que al obtener las imágenes de ambas técnicas no hubiera problemas con el registro, con la adquisición o con la manera de procesamiento por parte del algoritmo, se propuso la adquisición de los estudios metabólicos (PET) y anatómicos (TAC) en el mismo tomógrafo, combinando los componentes de los equipos PET y TAC en un mismo tomógrafo. De esta forma, los estudios se adquieren de forma secuencial con una mínima diferencia de tiempo entre ambos [16].

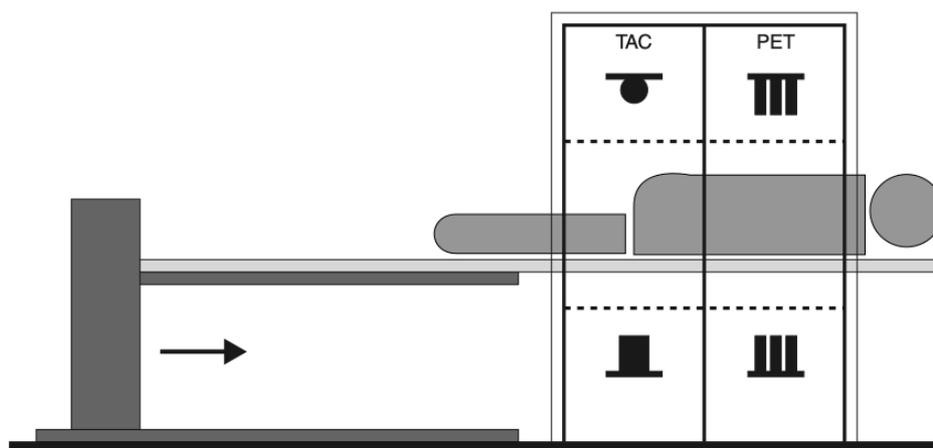


Figura 7. Esquema de un tomógrafo PET – TAC [16].

La adquisición de las imágenes en un tomógrafo PET – TAC es similar al protocolo PET estándar. Los pasos a seguir son [16]:

- a. Preparación del paciente: su preparación depende del radiofármaco PET que se vaya a emplear. El objetivo es obtener la mejor calidad de imagen maximizando la captación del radiofármaco en los órganos o tejidos de interés.
- b. Posicionamiento del paciente en el tomógrafo: la posición del paciente tiene que ser lo más cómoda posible para evitar los movimientos involuntarios durante el estudio, evitando así un error en el registro de las imágenes y una incorrecta asignación de la atenuación calculada por parte del TAC.
- c. Realización de un topograma: se obtiene una primera imagen con el tubo de rayos X para definir la extensión axial del estudio PET – TAC en base a la patología del sujeto.
- d. Realización del estudio TAC: definido el campo axial de estudio, la camilla del paciente se mueve automáticamente y se realiza el estudio TAC.
- e. Realización del estudio de emisión del PET: finalizado el estudio PET, la camilla se desplaza para posicionar al paciente en el campo de visión del tomógrafo. El estudio de emisión de cuerpo entero se realiza adquiriendo los sinogramas o las diferentes proyecciones en las diferentes posiciones de la camilla que recorren el rango explorado por el TAC.
- f. Reconstrucción del estudio y análisis de las imágenes: la reconstrucción de las imágenes TAC se realiza en paralelo a la adquisición de las imágenes PET gracias a los algoritmos de reconstrucción integrados en el tomógrafo.

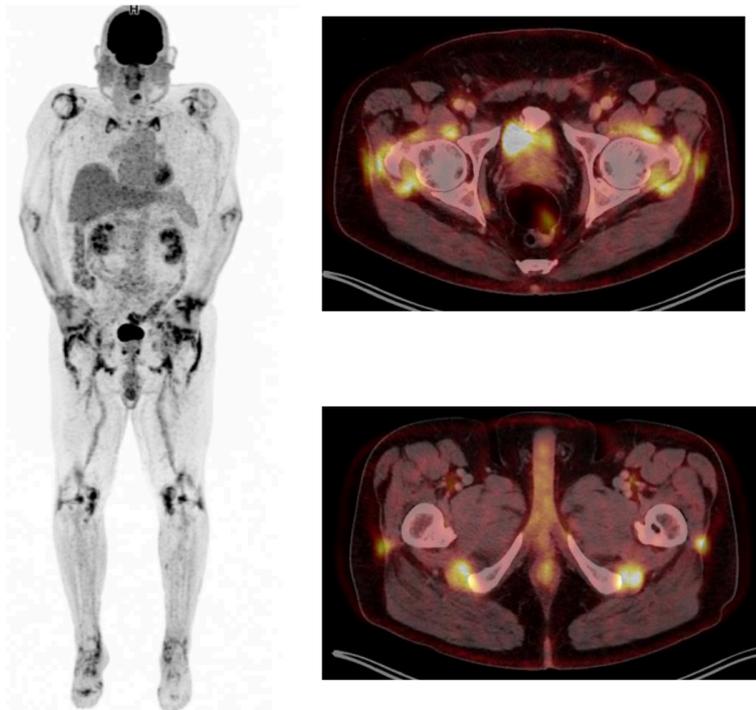


Figura 8. Imagen PET – TAC [17].

1.4. Radiofármacos. Trazadores para cáncer de próstata.

Un radiofármaco es la unión de una molécula biológica normal con un isótopo, una sustancia radioactiva que se genera en una estructura denominada ciclotrón. Estos fármacos se emplean para efectuar pruebas diagnósticas mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) y permiten que el tomógrafo detecte las radiaciones que emiten los átomos radiactivos y se pueda localizar el tumor.

En medicina Nuclear, los radiofármacos se emplean como compuestos de contraste. Estos se van a inyectar al paciente por vía intravenosa y vamos a poder observar el interior del organismo de un modo no invasivo. Nos van a permitir la obtención de una imagen molecular del organismo o de una patología determinada que se quiere estudiar [18].

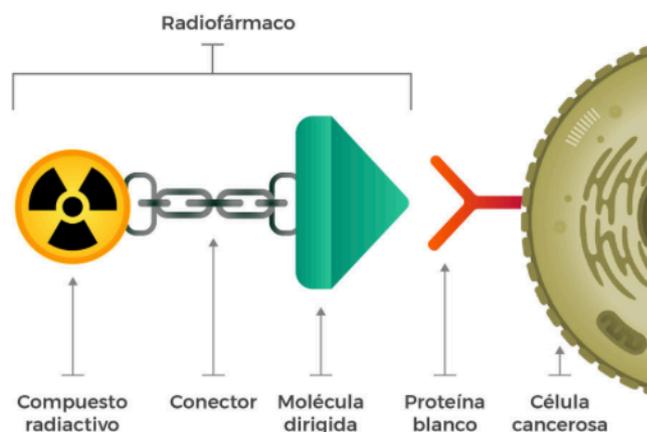


Figura 9. Radiofármaco. Componentes [19].

1.4.1. Fluorodesoxiglucosa (FDG)

La fluorodesoxiglucosa (2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa, FDG) es un análogo de la glucosa y es uno de los radiofármacos más empleados para la práctica clínica de la PET. La FDG entra en las células mediante las proteínas transportadoras de membrana que están sobreexpresadas en las células cancerosas. A continuación, es fosforilada por la hexoquinasa, también abundante en las células tumorales, y queda atrapada sin que siga la ruya metabólica normal, ya que la enzima responsable de su fosforilación, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en bajas concentraciones en la mayoría de los tumores. De esta forma, los tumores muestran un incremento de la glucólisis y, como consecuencia, de la captación de la FDG. Este radiofármaco se excreta fisiológicamente por los riñones [20].

Sin embargo, la FDG es un trazador inespecífico que también puede acumularse en lugares de infección o de inflamación debido a la activación de las células de la serie blanca y a la estimulación de las citoquinas y factores de crecimiento. Esto puede dar lugar a falsos positivos en lesiones tumorales [10]. Así, este radiofármaco ha presentado problemas en los estudios por imágenes en oncología urológica debido a que se excreta por el sistema urinario, lo cual lleva al enmascaramiento de las lesiones primarias, presentando baja captación en algunas neoplasias malignas urológicas.

1.4.2. Colina

La colina es el precursor del fosfolípido necesario para la producción de la membrana celular, la fosfatidilcolina. En los tumores malignos, encontramos un incremento de la síntesis de membranas celulares, lo que refleja indirectamente la proliferación celular y muestra una elevada captación de colina en relación con los tejidos sanos. Esto permite la identificación y la localización de las lesiones. Tanto en los tejidos sanos como en los patológicos, la distribución y concentración de la colina se produce inmediatamente después de la inyección, generando una serie de ventajas en el estudio de las lesiones.

En el cáncer de próstata, la 18F-Colina es superior a la FDG en la detección de recidiva local o metastásica y, además, mejora la valoración del tumor primario. Presenta unas mejores prestaciones para la evaluación de la recaída bioquímica (en el caso de aumento de PSA) con imágenes médicas negativas [21].

1.4.3. Antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA)

El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), también conocido como N-acetil-L-glutamato (NAAG) peptidasa o glutamato carboxipeptidasa II (GCP II) fue descubierto en 1987 por Heroszewicz. Se trata de una glicoproteína transmembrana que se expresa en el epitelio prostático, en el riñón, hígado, bazo, intestino delgado y glándulas salivares. Está fuertemente regulada en las células tumorales de la próstata y su grado de expresión está directamente correlacionado con el estadio y el grado de profusión del tumor y la malignidad. Gracias a su sobreexpresión selectiva, este antígeno ha sido reconocido como una perfecta diana para la obtención de imágenes y terapia para el cáncer de próstata [22].

La técnica PET – TAC con PSMA ha demostrado una alta captación del marcador en los sitios de tumor primario, en los ganglios linfáticos y en las metástasis óseas, con una correlación directa con la agresividad y las puntuaciones de Gleason [20], independientemente del nivel de PSA. Los dos radioisótopos que se utilizan para estudios por imágenes con ligandos de PSMA son el galio-68 (^{68}Ga) y el flúor-18 (^{18}F). El agente de PSMA investigador con mayor frecuencia a nivel mundial es el ^{68}Ga .

Hasta el momento, los estudios han demostrado una mayor eficacia de diagnóstico en comparación con los estudios por imágenes convencionales, incluidas la PET con colina o con FDG. El PSMA tiene la ventaja de una alta especificidad y una baja captación no específica del marcador en el tejido circundante y, además, es sensible con un nivel de PSA inferior a 2 ng/mL. Esto permite detectar lesiones de una forma más precoz.

2. MOTIVACIÓN

La elección de este trabajo final de grado viene motivada por la culminación de mis estudios del Grado de Ingeniería Biomédica en la Universitat Politècnica de València (UPV). Con el desarrollo de este, quedan cubiertas todas las condiciones académicas necesarias para concluir el grado.

En concreto, el desarrollo de este tema viene motivado por mi interés generado durante las prácticas extracurriculares realizadas el pasado verano en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El desarrollo de estas, me permitieron adquirir las siguientes competencias:

- Conocer la organización y gestión de sistemas asistenciales y de tecnología, junto con la legislación, reglamentos y normas susceptibles de aplicación en la ingeniería biomédica.
- Toma de contacto con técnicas relacionadas con tratamientos terapéuticos.
- Conocimiento y utilización de tecnologías sanitarias como los equipos y dispositivos de diagnóstico (imagen médica, radiología).

Por este motivo, me aventuré este nuevo curso académico en la búsqueda de un tema para mi Trabajo Final de Grado sobre los conocimientos adquiridos. En particular, sobre el uso y manejo de las técnicas y aparataje biomédico dentro de la rama de la urología. Conseguí el contacto del Dr. Ruiz Cerdá y le presenté un proyecto relacionado con el sistema quirúrgico más avanzado del mundo, el Da Vinci, siendo imposible su investigación por la falta de medios. Pero, sin embargo, estaba trabajando en una nueva línea de investigación junto con el Dr. Sopena Novales para la detección del cáncer de próstata mediante una nueva técnica de imagen médica, el PET – TAC con PSMA. Este nuevo sistema de combinación de imágenes médicas permite la detección de recidivas de este tipo de cáncer con un nivel muy bajo de PSA y me llamó muchísimo la atención, dándome la oportunidad de trabajar con ellos.

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer supone una de las principales causas de morbi–mortalidad en el mundo. Según la *Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer*, se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo en 2020. Además, consideran que esta cifra podría aumentar hasta los 27 millones en las próximas décadas, como se puede apreciar en la figura 5 [23]. En España, se estima que el número de cánceres diagnosticados en el año 2022 sea de unos 280.000 casos, suponiendo un incremento de unos 80.000 en un único año [24].

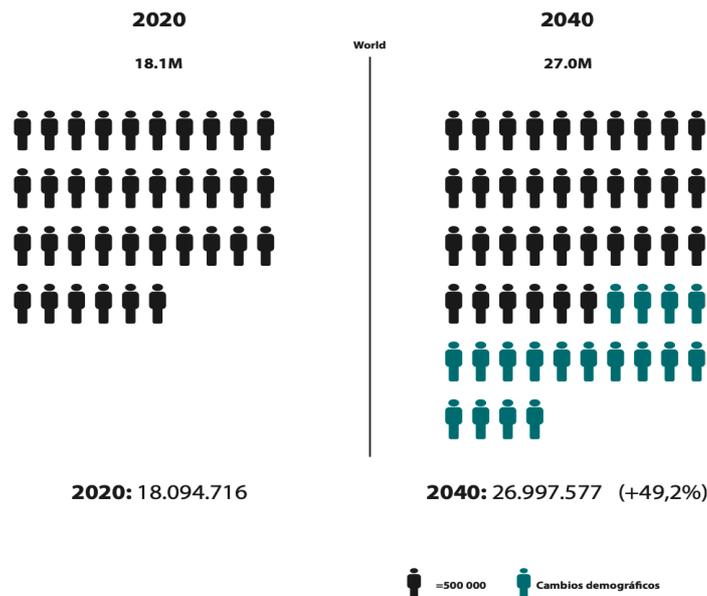


Figura 10. Incidencia estimada de tumores en la población mundial, ambos sexos [23].

En particular, el cáncer de próstata, según la *Sociedad Española de Oncología Médica*, es el tumor más frecuente en varones, suponiendo además la segunda causa de mortalidad por cáncer. Se prevé una estimación de unos 30.884 nuevos casos y unas 5.922 muertes en 2022. Este tipo de cáncer se origina cuando las células de la próstata comienzan a proliferar sin control alguno. La próstata es una glándula perteneciente al sistema reproductor masculino y que se encuentra debajo de la vejiga, órgano que recoge y desecha la orina, y delante del recto.

El cáncer de próstata es una enfermedad que se va a desarrollar, principalmente, en varones de edad avanzada. Un 90% de estos casos se van a diagnosticar en varones mayores de 65 años, teniendo una edad media de diagnóstico los 75 años. La gran mayoría de estos casos se van a diagnosticar en una fase localizada mediante el PSA [23].

La estadificación de este tipo de cáncer se basa tradicionalmente en la puntuación del Gleason (cómo se ven las células cancerosas y qué probabilidad hay de que avance y disemine), los niveles de antígeno prostático específico (PSA) y el estadio clínico [22].

En aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado, es decir, permanente solamente dentro de la próstata, la tasa de supervivencia a cinco años es cercana al 100%. Si se ha producido metástasis a distancia afectando a ganglios linfáticos y/o a los huesos, esta tasa disminuye considerablemente hasta el 30%, debido a que los tratamientos disponibles han mostrado una

escasa eficacia y la rediviva -recaída o reparación de la enfermedad después de un período de inactividad- es frecuente después de los tratamientos de cura.

Actualmente, para diagnosticar este tipo de enfermedad podemos actuar de diferentes formas [22]:

- Manualmente: mediante el análisis de sangre del antígeno prostático específico (PSA), el tacto rectal o la biopsia guiada por ultrasonido transrectal. Presentan una serie de inconvenientes: la prueba de PSA no es totalmente diagnóstica debido a que no es especial para el cáncer de próstata y puede emplearse como marcador de la hiperplasia prostática benigna; y, en el tacto rectal y la biopsia, son procedimientos incómodos y pueden no detectarse estadios primarios de la enfermedad.
- Con imagen médica: empleando la tomografía computarizada (TAC) para observar los cambios morfológicos producidos en la próstata. En este caso, las imágenes tienen un valor limitado en la detección de metástasis en los ganglios y en las metástasis tempranas óseas.
- Con imagen híbrida funcional: combinando la tomografía por emisión de positrones (PET) con radionucleido con la tomografía computarizada (TAC) para obtener información funcional y morfológica. Permiten la detección de anomalías funcionales en todo el cuerpo y la identificación de los diferentes procesos moleculares y celulares que están activos en aquellos pacientes con cáncer de próstata, así como aclarar sospechas de recurrencia de la enfermedad en determinados pacientes.

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha potenciado el campo de los estudios por imágenes en oncología clínica y ha derivado en una mejora significativa de la detección de tumores y su estadificación, la planificación y optimización del tratamiento, la monitorización de la respuesta a la terapia y la vigilancia de la recurrencia del tumor. Así, la imagen híbrida, PET – TAC, se ha convertido en uno de los pilares en los estudios por imágenes en la comunidad oncológica.

La combinación de ambas imágenes supone un enorme avance en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y, mediante la introducción de un antígeno prostático específico marcado con un radionucleótido, permite evaluar la carga del cáncer de próstata cuando la enfermedad es bioquímicamente recurrente o avanzada. De esta forma, gracias a la localización de las lesiones con un nivel muy bajo de PSA, se pueden identificar con gran precisión las células metastásicas y realizar tratamientos dirigidos específicamente a las zonas patológicas.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo Final de Grado es el estudio de la técnica PET – TAC con PSMA para la detección de recidivas de cáncer de próstata.

Para ello, se han propuesto los siguientes objetivos específicos:

- Revisión bibliográfica de la técnica.
- Comparar la positividad de la PET – TAC con PSMA en base a la literatura.
- Comparar el rendimiento diagnóstico de la PET – TAC con PSMA en base a la literatura.
- Identificar el perfil o el paciente de riesgo, a través del análisis de la técnica con un PSMA positivo, del valor medio de PSA en función del estadiaje para poder estimar el tratamiento en función de los resultados de la técnica.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

En este apartado se van a explicar las herramientas informáticas empleadas en el desarrollo de este Trabajo Final de Grado, así como el procedimiento que se ha llevado a cabo para desarrollar los objetivos propuestos anteriormente.

5.1. Herramientas informáticas

5.1.1. Microsoft Office

Microsoft Office es un conjunto de aplicaciones que nos permite crear, acceder y compartir distintos documentos mediante las múltiples herramientas que presenta. El primer paquete Office fue lanzado por Microsoft en 1989 para Apple Macintosh en el que se permitía vender un conjunto de aplicaciones que previamente se vendían por separado.

Actualmente, el paquete de ofimática de Microsoft está compuesto por un conjunto de aplicaciones líderes en su ámbito que permiten a particulares y a empresas que las utilizan gran variedad de ventajas. Su versión más actualizada es el Office 21 [25].

En la realización de este trabajo, se han empleado dos de sus principales aplicaciones: Microsoft Excel y Microsoft Word.

5.1.2. IBM SPSS Statistics

SPSS Statistics es una plataforma muy potente de software estadístico. Según la página oficial de IBM SPSS Statistics, SPSS se define como “el software estadístico líder mundial para empresas, gobierno, organizaciones de investigación y académicas.

SPSS presenta una interfaz intuitiva, con un conjunto sólido de características, que permite una perfecta organización para una extracción eficaz de la información. Los procedimientos estadísticos avanzados ayudan a garantizar una elevada precisión y una toma de decisiones de calidad. Además, permite realizar hojas de cálculo, gestionar bases de datos de un modo dinámico y realizar informes personalizados, así como la realización de búsquedas inteligentes y la extracción de información oculta mediante diseños de redes neuronales de inteligencia artificial o segmentos de diseño [26].

Se ha empleado este software para el tratamiento de los datos de los pacientes, para la extracción de la positividad de la técnica con PSMA y para el estudio de la sensibilidad y especificidad del PET – TAC. Para ello, se ha procedido al cálculo de la curva ROC, que permite conocer la especificidad y sensibilidad que nos ofrecen diferentes parámetros.

La sensibilidad del estudio es la capacidad que tiene de determinar correctamente los casos positivos de la recidiva de cáncer de próstata, mientras que la especificidad hace referencia a la capacidad del análisis de diagnosticar correctamente aquellos casos negativos. Un parámetro para evaluar la bondad de una prueba diagnóstica que produce resultados continuos es el área bajo la curva (AUC) (Figura 10), la cual se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la máxima exactitud corresponde con el valor de 1 y la mínima con un valor de 0,5 [27].

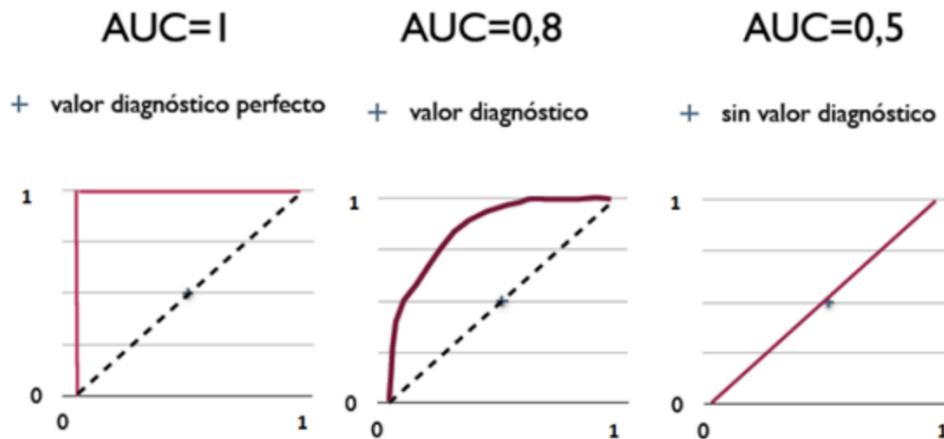


Figura 11. Diferentes valores de AUC [28].

5.2. Metodología

En este apartado se explican los pasos desarrollados para la realización de este Trabajo Final de Grado.

La Unidad de Documentación Clínica y Admisión (UDCA) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe nos proporcionó los datos sobre los pacientes que, tras haberse sometido a un procedimiento de prostatectomía radical o radioterapia, se les había aplicado la técnica del PET – TAC con PSMA. Esto se debe a que, en estos pacientes, se había detectado un aumento en el nivel de PSA y se quería localizar la recidiva tras el tratamiento inicial. Debemos tener en cuenta que la exploración con PSMA es una exploración no invasiva, que tiene un consentimiento informado, y que todos estos pacientes firmaron dicho consentimiento y ninguno de ellos reportó ninguna incomodidad.

En un primer momento, a partir de los datos iniciales proporcionados por la UDCA, se llevó a cabo una amplia investigación sobre los parámetros que se describían y la función que desempeñaban cada uno de ellos en la aplicación de la técnica.

A continuación, asimilados todos estos conceptos, se elaboró una tabla de 'Excel' en la que se plasmaron los resultados, se estructuraron las variables en función de su relación y se completaron todas aquellas que no presentaban ningún valor.

Finalmente, el resultado de todo este procedimiento inicial fue una base de datos con 120 pacientes, completamente estructurada, que permite un mayor manejo y una mayor comprensión de los mismos para desarrollar los objetivos descritos en este Trabajo Final de Grado.

Estudio de imágenes combinadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET – TAC) mediante la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) para la detección del cáncer de próstata

	A	B	C	D	E	F	G	H
	PSA	PET - COLINA (Positivo 1; Negativo 2; No realizada 3)	PSMA Inicial (Recidiva = 1; Estadaje = 2 (TNM))	PSMA Positivo (No 0; Sí 1)	Localización T Próstata (No 0; Sí 1)	Localización N Ganglios (No 0; Sí 1)	Localización M Ganglio No Pélvico (No 0; Sí 1)	Localización M Hueso (No 0; Sí 1)
1	0.31	2	1	0	0	0	0	0
2	1.1	3	1	1	0	1	0	0
3	1.2	-	-	1	1	1	0	0
4	1.31	3	1	1	1	0	0	0
5	1.13	3	1	0	0	1	0	1
6	1.24	2	-	1	0	1	0	0
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	0.23	3	-	0	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	1.7	2	1	1	1	1	0	0
12	3.88	2	1	1	0	0	0	0
13	0.66	2	1	1	1	0	0	0
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	9.81	-	1	1	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-
17	0.35	3	1	1	0	1	0	0
18	-	-	-	-	-	-	-	-
19	1.31	3	1	1	0	1	0	0
20	0.39	3	1	1	1	0	0	0
21	0.39	3	2	-	-	-	-	-
22	0.67	3	1	1	0	1	0	0
23	1.05	2	1	0	0	0	0	0
24	0.66	3	1	1	0	1	0	0
25	2	3	1	1	0	1	0	0
26	1.49	3	1	1	0	1	1	0
27	0.56	3	1	1	0	1	0	0
28	0.52	3	1	0	0	0	0	0
29	0.81	3	1	1	1	0	0	0
30	6.23	-	1	1	0	1	0	0
31	0.3	3	1	1	0	1	0	0
32	0.85	2	1	0	0	0	0	0
33	0.86	3	1	1	0	0	0	0
34	0.89	3	-	0	-	-	-	-
35	1.55	3	1	1	0	1	0	0
36	0.45	2	1	1	0	0	1	0
37	0.27	3	1	0	0	0	1	0
38	0.66	3	1	0	0	0	0	0
39	1.4	3	1	1	0	0	0	0
40	1.87	3	1	1	0	0	0	0
41	0.93	3	1	1	0	0	1	0
42	3.78	2	1	1	0	1	0	0
43	0.77	3	1	0	0	0	0	0
44	1.87	3	1	1	0	1	0	0
45	3.18	2	1	1	1	0	1	0
46	0.64	2	1	1	0	1	0	1
47	4.92	2	1	1	1	1	0	0

Figura 12. Extracto de la base de datos.

Dentro de la base, encontramos las siguientes variables (columnas) con sus categorizaciones:

- Nivel de PSA: nivel de antígeno prostático específico de los pacientes.
- PET – Colina (Positivo 1; Negativo 2, No realizada 3): esta variable indica si el paciente ha sido sometido a una prueba PET con el radiofármaco Colina.
- PSMA Inicial (Recidiva 1; Estadaje (TNM) 2): en esta variable se refleja si, tras haberse realizado el PET – TAC con PSMA, se ha detectado la reaparición de focos tumorales.
- PSMA Positivo (No 0; Sí 1): esta variable muestra si la prueba de PET – TAC con PSMA ha sido positiva o negativa, es decir, si se ha detectado foco tumoral o no.
- Estadaje mediante el sistema TNM: se trata del sistema de estadificación de cáncer más utilizado:
 - o La T hace referencia al tamaño y extensión del tumor principal. En nuestro caso, el tumor primario es el cáncer de próstata (No 1; Sí 2).
 - o La N se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a los ganglios (o nódulos) linfáticos cercanos (No 1; Sí 2).
 - o La M se refiere a si se ha producido metástasis, es decir, si el cáncer se ha diseminado desde el tumor primario a otras partes del cuerpo. Está subdividido en:
 - M1a → Ganglio No pélvico (No 0; Sí 1)
 - M1b → Hueso (No 0; Sí 1)
 - M1c → Víscera (No 0; Sí 1)
- Gleason: escala para medir el nivel de agresividad del cáncer. Sigue el Sistema Gleason modificado de la Sociedad internacional de Patología Urológica (ISUP) [29]:

Tabla 1. Categoría Gleason según ISUP.

Sistema Gleason modificado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)		
Grado ISUP	Puntuación Gleason	Definición
1	2 – 6	Sólo glándulas individuales, discretas y bien formadas.
2	3 + 4 = 7	Predominantemente glándulas bien formadas con un menor componente de glándulas cribiformes, fusionadas o pobremente formadas.
3	4 + 3 = 7	Predominantemente glándulas cribiformes, fusionadas y mal formadas con un menor componente de glándulas bien formadas.
4	4 + 4 = 8	Sólo glándulas cribiformes, mal formadas, fusionadas.
	3 + 5 = 8	Predominantemente glándulas bien formadas y un menor componente sin glándulas o con necrosis.
	5 + 3 = 8	Predominantemente ausencia de diferenciación glandular o necrosis y un menor componente de glándulas bien formadas.
5	9 – 10	Ausencia de diferenciación glandular o necrosis con o sin glándulas cribiformes, mal formadas o fusionadas.

- Tratamiento inicial (IQ 1; RT 2): hace referencia a si se realizó intervención quirúrgica o radioterapia para tratar el cáncer de próstata.
- Fecha de tratamiento: fecha en la que se llevó a cabo el primer tratamiento o la intervención quirúrgica

Además de estas variables, se encuentra una última columna en la que se encuentran las anotaciones de los radiólogos tras la observación de la imagen médica.

Para posteriormente poder tratar de una manera eficiente la base de datos, aquellas variables que no presentaban ningún valor en cualquiera de las variables descritas, se les otorgó el valor '999'. Además, únicamente se pudieron coger 68 pacientes de los 120 iniciales debido a que no se encontraba el apunte del radiólogo para poder clasificarlo en función de su estadiaje.

A	B	C	D	E	F	G	H
PSA	PET - COLINA (Positivo 1; Negativo 2; No realizado 3)	PSMA Inicial (Recidivo = 1; Estadiaje = 2 (TMM))	PSMA Positivo (No 0; Si 1)	Localización T Prostata (No 0; Si 1)	Localización N Ganglios (No 0; Si 1)	Localización M Ganglio No Pélvico (No 0; Si 1)	Localización M Hueso (No 0; Si 1)
1	0.21	1	1	0	0	0	0
2	1.1	1	1	0	1	0	0
3	1.2	999	1	1	0	0	0
4	1.31	1	1	1	0	0	0
5	1.33	1	1	1	0	0	0
6	1.24	2	999	0	1	0	0
7	999	999	999	999	999	999	999
8	0.23	1	999	0	0	0	0
9	999	999	999	999	999	999	999
10	1.2	1	1	1	1	0	0
11	0.96	2	1	1	0	0	0
12	0.95	2	1	1	0	0	0
13	0.99	2	1	1	0	0	0
14	0.99	2	1	1	0	0	0
15	999	999	999	0	0	0	0
16	0.81	999	1	999	999	999	999
17	999	999	1	1	0	1	0
18	0.85	1	1	1	0	1	0
19	999	999	1	1	0	1	0
20	1.23	1	1	1	0	0	0
21	0.39	1	2	999	999	999	999
22	0.39	1	2	999	999	999	999
23	0.87	1	1	0	1	0	0
24	1.03	1	1	0	0	0	0
25	0.99	1	1	0	1	0	0
26	2	1	1	0	1	0	0
27	1.49	1	1	0	1	1	0
28	0.86	1	1	0	1	0	0
29	0.32	1	1	0	0	0	0
30	0.81	1	1	0	0	0	0
31	0.23	999	1	0	1	1	0
32	0.3	1	1	0	0	0	0
33	0.85	2	1	0	0	0	0
34	0.86	1	1	0	0	0	0
35	0.89	1	999	0	0	0	0
36	1.99	1	1	0	0	0	0
37	0.49	2	1	1	0	1	0
38	0.29	2	1	0	0	0	1
39	0.89	2	1	0	0	0	0
40	1.4	1	1	0	0	0	1
41	1.07	1	1	0	0	0	1
42	0.93	1	1	0	0	0	1
43	3.79	1	1	0	1	0	0
44	0.77	1	1	0	0	0	0
45	1.67	1	1	0	1	0	0
46	3.18	2	1	1	0	1	0
47	0.84	2	1	0	0	0	0
48	4.82	1	1	1	1	0	0
49	1.94	2	1	1	0	1	0
50	2	999	1	1	0	1	0
51	0.41	1	1	1	1	0	0

Figura 13. Extracto de la base de datos con todas las variables completas.

A continuación, completada la base de datos, se procedió a la clasificación de los pacientes en función de su nivel de PSA en base a las categorías establecidas por la literatura encontrada [30]. La técnica PSMA PET – TAC con el radionucleotido ⁶⁸Ga es muy novedosa y apenas existen evidencias y referencias bibliográficas:

Tabla 2. Positividad del PSMA en función del nivel de PSA [30].

PSA (ng/mL)	⁶⁸ Ga-PSMA PET positivity
< 0.2	33% (CI: 16–51)
0.2–0.49	45% (CI: 39–52)
0.5–0.99	59% (CI: 50–68)
1.0–1.99	75% (CI: 66–84)
2.0+	95% (CI: 92–97)

Por ello, se estructuró nuestra base de datos en base a los puntos de corte establecidos:

- Pacientes con un nivel de PSA inferior a 0,2 ng/mL
- Pacientes con un nivel de PSA entre 0,2 y 0,49 ng/mL
- Pacientes con un nivel de PSA entre 0,5 y 0,99 ng/mL
- Pacientes con un nivel de PSA entre 1 y 1,99 ng/mL
- Pacientes con un nivel de PSA superior a 2 ng/mL

	A	B	C	D	E
	PSA	PET - COLINA (Positivo 1; Negativo 2; No realizada 3)	PSMA Inicial (Recidiva = 1, Estadaje = 2 (TMM))	PSMA Positivo (No 0; Si 1)	Localización T Próstata (No 0; Si 1)
1	0,11	2	2	0	0
2	0,19	3	1	0	0
3	0,23	3	999	0	0
4	0,24	3	1	1	0
5	0,27	3	1	1	0
6	0,3	3	1	1	0
7	0,31	2	1	0	0
8	0,32	3	1	0	0
9	0,35	3	1	1	0
10	0,39	1	2	999	999
11	0,39	3	2	999	999
12	0,44	3	1	1	1
13	0,45	2	1	1	0
14	0,45	3	1	0	0
15	0,56	3	1	1	0
16	0,6	2	1	0	0
17	0,61	3	1	0	0
18	0,61	3	1	1	1
19	0,61	3	1	1	1
20	0,64	2	1	1	0
21	0,66	3	1	1	0
22	0,66	2	1	1	1
23	0,77	3	1	0	0
24	0,85	2	1	0	0
25	0,86	1	1	0	0
26	0,86	2	1	0	0
27	0,87	3	1	1	0
28	0,89	3	999	0	0
29	0,93	3	1	1	0
30	0,96	3	1	1	0
31	1,02	3	1	0	0
32	1,05	2	1	0	0
33	1,09	1	1	0	0
34	1,1	3	1	1	0
35	1,12	3	1	1	0
36	1,13	3	1	1	0
37	1,24	2	999	1	0
38	1,31	3	1	1	1
39	1,31	3	1	1	1
40	1,38	3	1	1	0
41	1,4	3	1	1	0
42	1,41	2	2	0	0
43	1,49	3	1	1	0
44	1,55	3	1	1	0
45	1,6	3	1	1	1
46	1,64	2	1	1	0
47	1,7	2	1	1	1
48	1,78	2	1	0	0
49	1,87	3	1	1	0
50	1,87	3	1	1	0

Figura 14. Clasificación de los pacientes en función de los puntos de corte establecidos.

Ahora, una vez que la base de datos está completamente filtrada y estructurada, para poder realizar el análisis sobre la positividad, la especificidad y la sensibilidad del PET – TAC con PSMA, se exportó nuestra base de datos al software IBM SPSS.

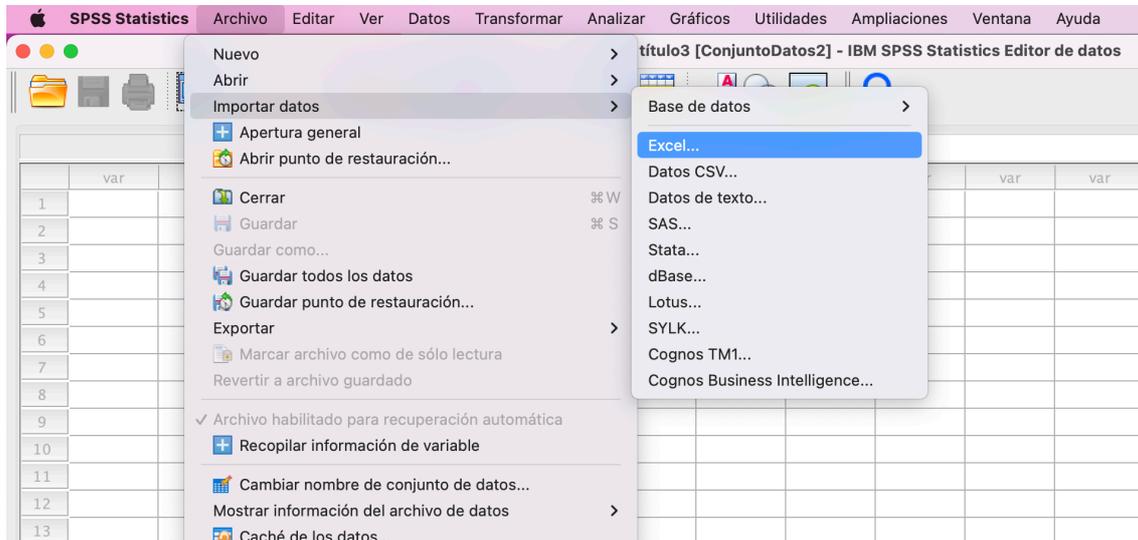


Figura 15. Importación de los datos a IBM SPSS.

PSA	PETCOLINAP positivo1 Negati tivo2 Noreali...	PSMAInicialR ecidiva1 Esta diage2 TNM1	PSMAPositivo No0S1	Localización TPróstataNo 0S1	Localización NGangliosNo 0S1	Localización MCanglioNo PélvicoNo0S1	Localización MHuesoNo0 S1	Localización MVisceraNo 0S1	Gleason1	Gleason2	TratamientoI nicialQ1RDT 2	FechaTrata mientoincial
1	,11	2	0	0	0	0	0	0	4	3	1	2020 No se identi
2	,19	3	1	0	0	0	0	0	3	4	1	2018 Ausencia de
3	,23	3	999	0	0	0	0	0	999	999	999	999 PET - METAS
4	,24	3	1	1	0	1	1	0	4	3	1	2020 Hallazgos sus
5	,27	3	1	1	0	0	1	0	3	4	1	2015 Sólo metásta:
6	,30	3	1	1	0	1	0	0	4	3	1	2016 Ganglios pév
7	,31	2	1	0	0	0	1	0	3	4	1	2018 PET - METAS
8	,32	3	1	0	0	0	0	0	3	4	1	2017 RM - PRÓSTA
9	,35	3	1	1	0	1	0	0	4	3	1	2015 Ganglio únic
10	,39	1	2	999	999	999	999	999	4	3	1	2020 Ausencia de
11	,39	3	2	999	999	999	999	999	3	4	1	2020 Ausencia de
12	,44	3	1	1	1	1	0	0	4	5	1	2012 Foco seminal
13	,45	2	1	1	0	0	1	0	4	5	1	2009 Dos focos de
14	,45	3	1	0	0	0	0	0	4	3	1	2008 Ganglio ilaco
15	,56	3	1	1	0	1	0	0	3	5	1	2012 Dos ganglios
16	,60	2	1	0	0	0	0	0	3	3	1	2018 Sin lesiones c
17	,61	3	1	0	0	0	0	0	3	4	1	2014 Sin lesiones c
18	,61	3	1	1	1	0	0	0	4	3	1	2006 Imagen nodu
19	,64	2	1	1	0	0	0	1	3	4	2	2016 Ganglios ingu
20	,66	3	1	1	0	1	0	0	4	5	1	2016 PET - GANGI
21	,66	2	1	1	1	0	0	0	4	3	1	2014 PET - METAS
22	,77	3	1	0	0	0	0	0	3	5	1	2016 Engrosamien
23	,85	2	1	0	0	0	0	0	3	4	1	2020 No identificac
24	,86	1	1	0	0	0	0	0	3	4	1	2015 Ausencia focu
25	,86	2	1	0	0	0	0	0	3	4	1	2017 Sin lesiones c
26	,87	3	1	0	0	0	0	0	999	999	999	2020 PET - GANGI

Figura 16. Base de datos estructurada y filtrada.

Por último, se procedió a la localización de los datos perdidos. Es decir, estos datos corresponden a aquellas casillas que no presentaban ningún valor en la base de datos. Para ello, se accedió a la pestaña 'Vista de variables' y se escogieron aquellas variables en las que queremos detectar los casos perdidos. De esta forma, cuando se proceda al análisis de los datos, nos va a localizar el número total de pacientes que presentaban datos nulos iniciales en ellas.

Estudio de imágenes combinadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET – TAC) mediante la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) para la detección del cáncer de próstata

	Nombre	Tipo	Anchura	Decima...	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	PSA	Númerico	11	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Escala	Entrada
2	PETCOLINAPositivo1Negativo2Norealizada3	Númerico	3	0	PET - COLINA...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
3	PSMAInicialRecidiva1Estadiage2TNM	Númerico	3	0	PSMA Inicial (...)	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
4	PSMAPositivoNo0S1	Númerico	3	0	PSMA Positivo...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
5	LocalizaciónTPróstataNo0S1	Númerico	3	0	Localización T...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
6	LocalizaciónNGangliosNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
7	LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
8	LocalizaciónMHuesoNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
9	LocalizaciónMVisceraNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
10	Gleason1	Númerico	3	0		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
11	Gleason2	Númerico	3	0		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
12	TratamientoInicialIQ1RDT2	Númerico	3	0	Tratamiento L...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
13	FechaTratamientoInicial	Númerico	4	0	Fecha Tratam...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Escala	Entrada
14	¿Algo	Cadena	417	0	¿Algo?	Ninguna	Ninguna	50	Izquierda	Nominal	Entrada
15	V16	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
16	V17	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
17	V18	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
18	V19	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
19	V20	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
20	V21	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
21	V22	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
22	V23	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
23	V24	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
24	V25	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
25	V26	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
26	V27	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
27	V28	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
28	V29	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada

Vista de datos **Vista de variables**

Figura 17. Pestaña Vista de variables de SPSS Statistics.

En nuestro caso, únicamente nos centramos en aquellos pacientes que presentaban datos perdidos en la principal variable de esta técnica, es decir, la variable PSMA Positivo (No 0; Sí 1).

	Nombre	Tipo	Anchura	Decima...	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	PSA	Númerico	11	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Escala	Entrada
2	PETCOLINAPositivo1Negativo2Norealizada3	Númerico	3	0	PET - COLINA...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
3	PSMAInicialRecidiva1Estadiage2TNM	Númerico	3	0	PSMA Inicial (...)	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
4	PSMAPositivoNo0S1	Númerico	3	0	PSMA Positivo...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
5	LocalizaciónTPróstataNo0S1	Númerico	3	0	Localización T...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
6	LocalizaciónNGangliosNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
7	LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
8	LocalizaciónMHuesoNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
9	LocalizaciónMVisceraNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
10	Gleason1	Númerico	3	0		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
11	Gleason2	Númerico	3	0		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
12	TratamientoInicialIQ1RDT2	Númerico	3	0	Tratamiento L...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
13	FechaTratamientoInicial	Númerico	4	0	Fecha Tratam...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Escala	Entrada
14	¿Algo	Cadena	417	0	¿Algo?	Ninguna	Ninguna	50	Izquierda	Nominal	Entrada
15	V16	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada

Figura 18. Detección variable de interés para localizar los datos perdidos.

	Nombre	Tipo	Anchura	Decima...	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	PSA	Númerico	11	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Escala	Entrada
2	PETCOLINAPositivo1Negativo2Norealizada3	Númerico	3	0	PET - COLINA...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
3	PSMAInicialRecidiva1Estadiage2TNM	Númerico	3	0	PSMA Inicial (...)	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
4	PSMAPositivoNo0S1	Númerico	3	0	PSMA Positivo...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
5	LocalizaciónTPróstataNo0S1	Númerico	3	0	Localización T...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
6	LocalizaciónNGangliosNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
7	LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
8	LocalizaciónMHuesoNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
9	LocalizaciónMVisceraNo0S1	Númerico	3	0	Localización ...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
10	Gleason1	Númerico	3	0		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
11	Gleason2	Númerico	3	0		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
12	TratamientoInicialIQ1RDT2	Númerico	3	0	Tratamiento L...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
13	FechaTratamientoInicial	Númerico	4	0	Fecha Tratam...	Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Escala	Entrada
14	¿Algo	Cadena	417	0	¿Algo?	Ninguna	Ninguna	50	Izquierda	Nominal	Entrada
15	V16	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
16	V17	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
17	V18	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada
18	V19	Númerico	8	2		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Nominal	Entrada

Valores perdidos

No hay valores perdidos

Valores perdidos discretos

999

Rango más un valor perdido discreto opcional

Mínimo: Máximo:

Valor discreto: ?

Cancelar **Aceptar**

Figura 19. Introducción del valor para localizar los datos perdidos.

Con todas las variables estructuradas y exportadas, se procedió a la obtención de los resultados.

6. RESULTADOS

Tras estructurar y preprocesar la base de datos de los pacientes en función de las variables y de la eliminación de aquellos registros sin información significativa, se muestran en este apartado los resultados obtenidos de la técnica PET – TAC con PSMA.

6.1. Positividad del PSMA

Una vez importada la base de datos y localizados los datos perdidos, se obtuvo el rendimiento de la técnica en función de los niveles de PSA en base a las categorías establecidas por la literatura encontrada. Para ello, se elaboró una tabla de doble entrada para establecer la positividad del PSMA para cada uno de los intervalos establecidos.

Para obtener dicha tabla, en primer lugar, se escogieron los datos en función de los puntos de corte que se establecieron. En la pestaña 'Datos', vamos a 'Seleccionar casos...'

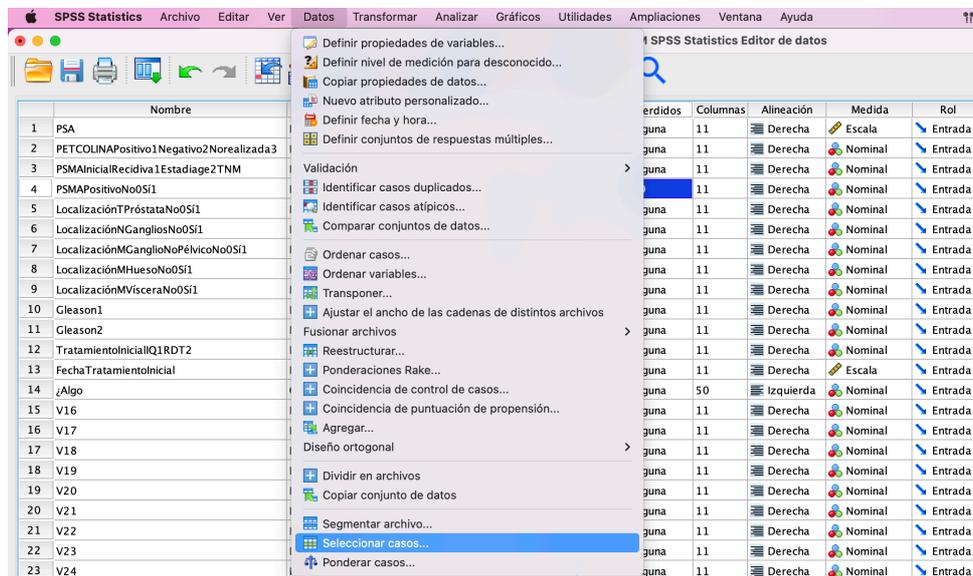


Figura 20. Selección de los datos para obtener la positividad.

Se seleccionó la variable de interés, PSA en este caso, y se introdujo la condición que se tenía que satisfacer:

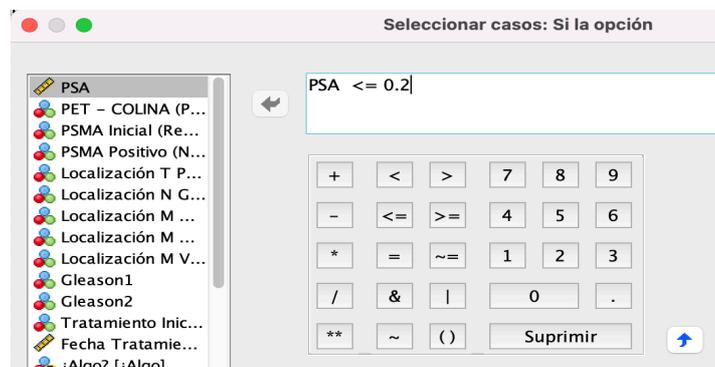


Figura 21. Condición que ha de cumplirse en función de los niveles de PSA establecidos por la literatura.

Escogidos los datos, se realizó el análisis. En ‘Analizar’, se escogió la pestaña de ‘Estadísticos descriptivos’ y ‘Frecuencias’:

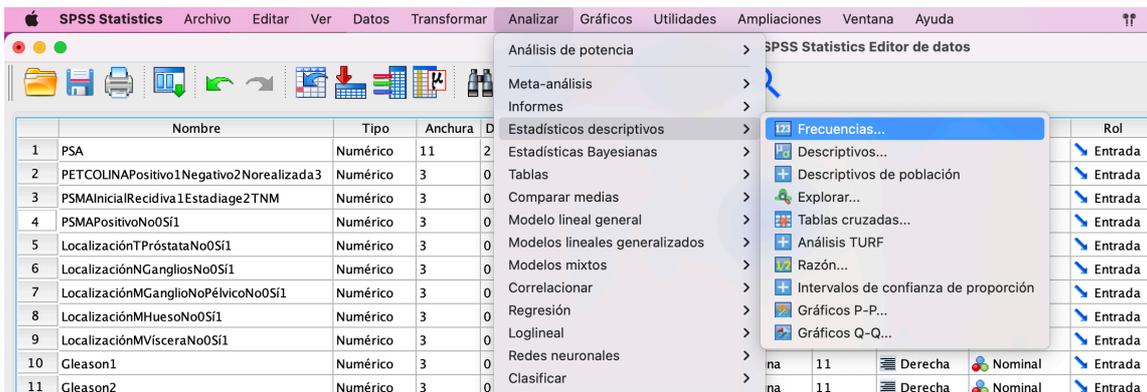


Figura 22. Análisis de los datos.

Y, por último, se introdujo la variable a partir de la cual se quería realizar el estudio.

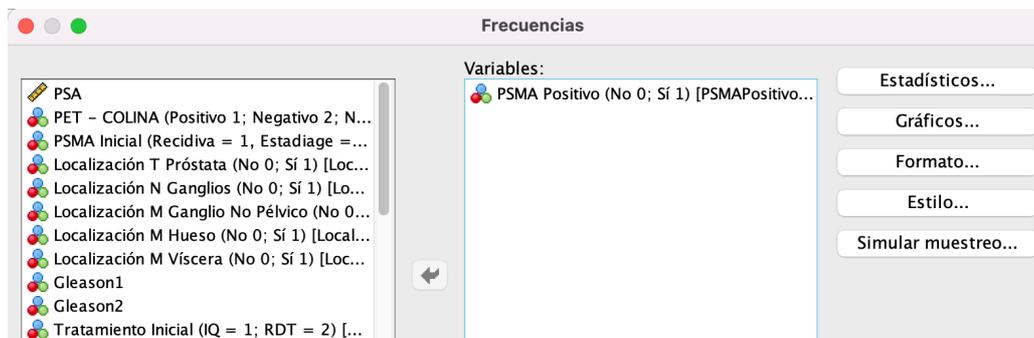


Figura 23. Análisis de los datos en función de la detección de la prueba.

La salida que se obtuvo con esta ejecución fue, por un lado, un código en SPSS de los pasos que se siguieron y de las variables que fueron seleccionadas y, por otro lado, dos tablas: en la primera, se observa si las variables introducidas son válidas, es decir, si se ha encontrado algún dato perdido en la variable PSMA Positivo (No 0; Sí 1) y, en la segunda, se obtuvo la positividad de la técnica.

En este apartado de resultados únicamente se adjuntan las tablas, pero todos los códigos que se han generado para la obtención de los resultados en este Trabajo Final de Grado se pueden consultar en el apartado ‘Anexo’, al final de este documento.

Tabla 3. Salida positividad PSMA primer punto de corte.

Estadísticos		PSMA Positivo (No 0; Sí 1)			
PSMA Positivo (No 0; Sí 1)		Frecuencia		Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
N	Válido	Válido	No		
	2	2		100,0	100,0
	0				
					100,0

Estas son las tablas que se obtuvieron. Se obtuvo la positividad de la técnica en el primer punto de corte descrito por la literatura (Tabla 2).

A continuación, se procedió de la misma forma introduciendo la condición que tenía que cumplirse en el segundo punto de corte:

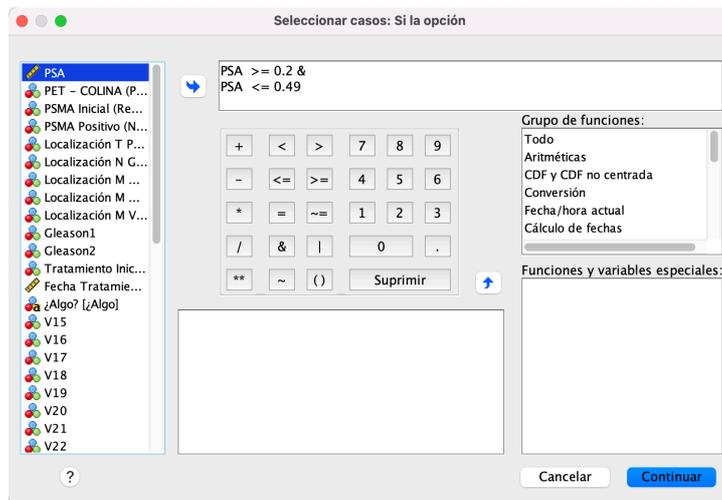


Figura 24. Condición que ha de cumplirse en función de los niveles de PSA establecidos por la literatura.

Las tablas obtenidas a la salida con esta ejecución fueron las siguientes:

Tabla 4. Salida positividad PSMA segundo punto de corte.

		PSMA Positivo (No 0; Sí 1)			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	4	33,3	40,0	40,0
	Si	6	50,0	60,0	100,0
	Total	10	83,3	100,0	
Perdidos	999	2	16,7		
Total		12	100,0		

Estadísticos		
PSMA Positivo (No 0; Sí 1)		
N	Válido	10
	Perdidos	2

Obtenida la positividad en el segundo punto de corte, se introdujo la siguiente condición:

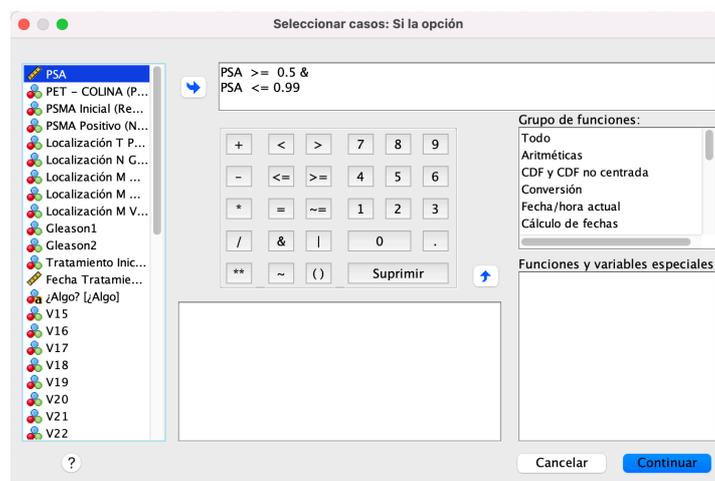


Figura 25. Condición que ha de cumplirse en función de los niveles de PSA establecidos por la literatura.

Y las tablas que se obtuvieron fueron las siguientes:

Tabla 5. Salida positividad PSMA tercer punto de corte.

Estadísticos			PSMA Positivo (No 0; Sí 1)				
PSMA Positivo (No 0; Sí 1)			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
N	Válido	15	Válido	No	7	46,7	46,7
	Perdidos	0		Si	8	53,3	53,3
			Total	15	100,0	100,0	100,0

A partir de la positividad obtenida, se introdujo la nueva condición que se tenía que cumplir:

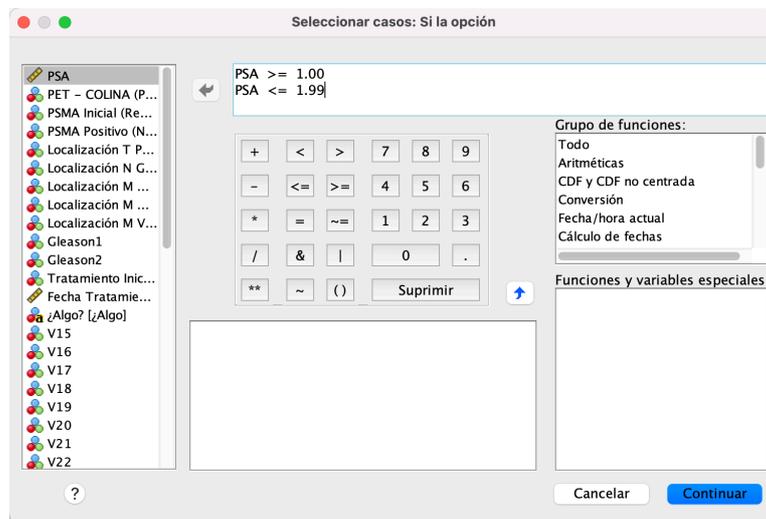


Figura 26. Condición que ha de cumplirse en función de los niveles de PSA establecidos por la literatura.

La salida que se obtuvo fue la siguiente:

Tabla 6. Salida positividad PSMA cuarto punto de corte.

Estadísticos			PSMA Positivo (No 0; Sí 1)				
PSMA Positivo (No 0; Sí 1)			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
N	Válido	20	Válido	No	5	25,0	25,0
	Perdidos	0		Si	15	75,0	75,0
			Total	20	100,0	100,0	100,0

Por último, se introdujo la condición del último punto de corte:

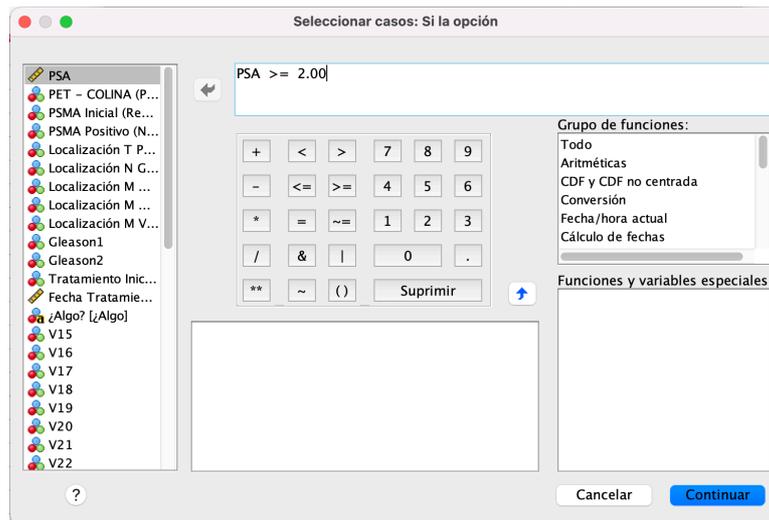


Figura 27. Condición que ha de cumplirse en función de los niveles de PSA establecidos por la literatura.

Y la positividad que se obtuvo fue la siguiente:

Tabla 7. Salida positividad PSMA quinto punto de corte.

			PSMA Positivo (No 0; Sí 1)				
			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Estadísticos	PSMA Positivo (No 0; Sí 1)	Válido	No	1	7,7	8,3	8,3
			Si	11	84,6	91,7	100,0
			Total	12	92,3	100,0	
N	Válidos	Perdidos	999	1	7,7		
		Total		13	100,0		

6.2. Curva ROC

A partir de la base de datos filtrada y estructurada en función del nivel de PSA, se escogieron todos los datos (Figura 20) y se localizaron los datos perdidos de la variable PSA, además del PSMA Positivo (se procede de la misma manera que en las Figuras 18 y 19).

Para su obtención, se accedió a la pestaña 'Analizar', 'Clasificar', y, por último, 'Curva ROC':

Estudio de imágenes combinadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET – TAC) mediante la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) para la detección del cáncer de próstata

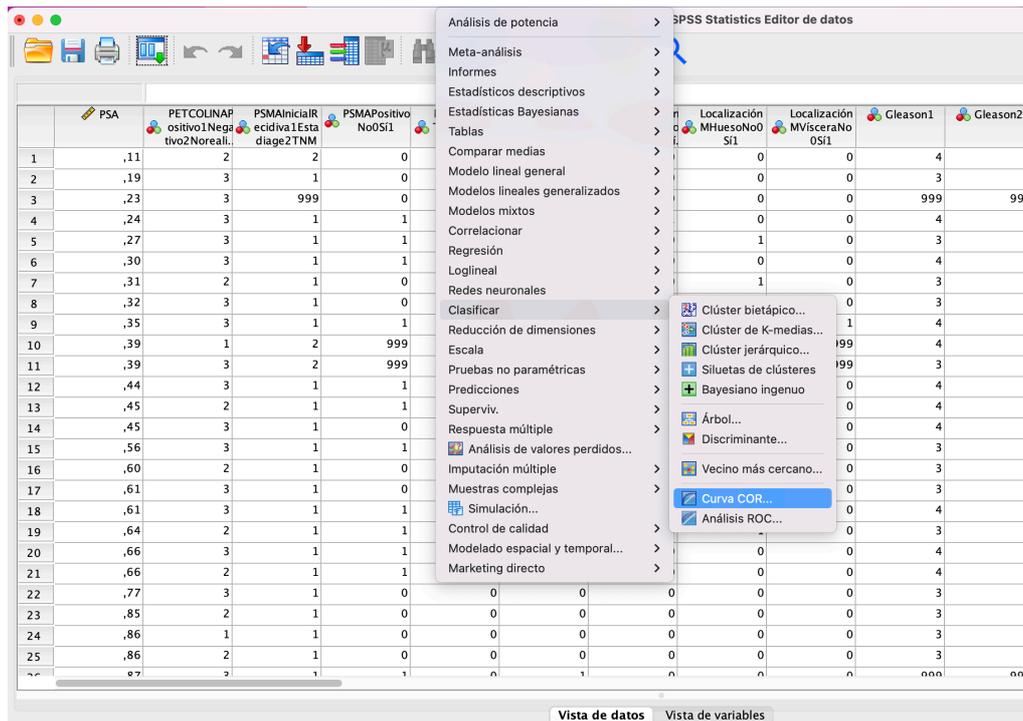


Figura 28. Obtención de la curva ROC.

Con esta ejecución, se obtuvo la figura de la curva ROC y su área bajo la curva (AUC):

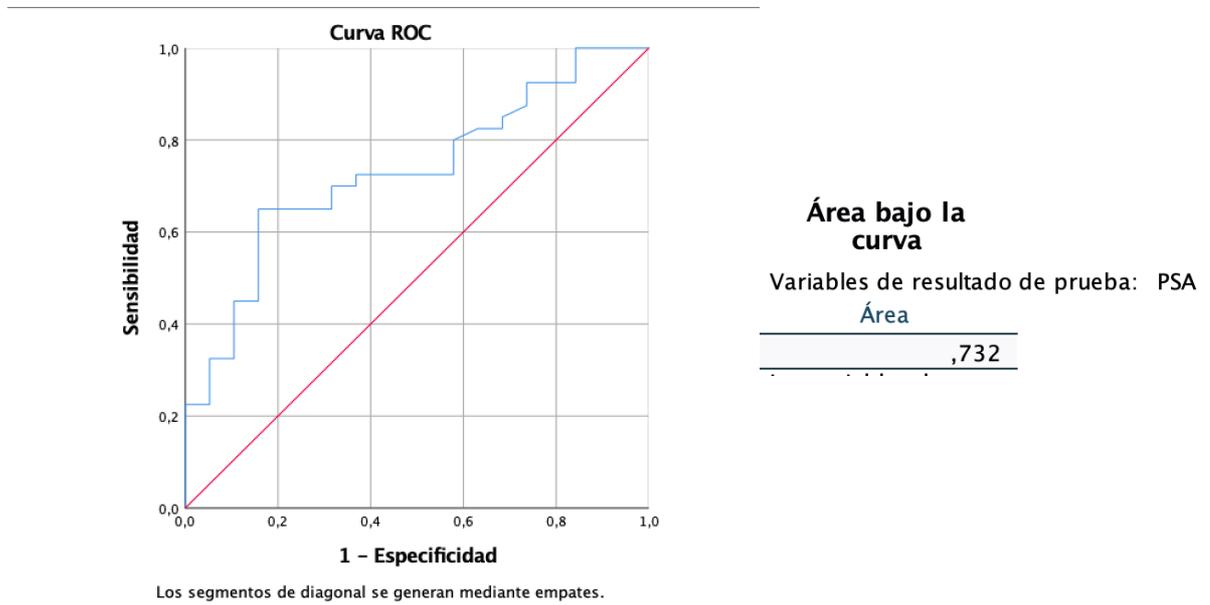


Figura 29. Área y curva ROC

6.3. Valor de PSA y positividad del PSMA por localización de la metástasis

Por último, se calculó el PSA medio para estudiar la asociación entre el valor del PSA y la positividad del PSMA por localización de la metástasis. Para ello, se seleccionaron aquellos casos positivos a partir de las variables de la localización.

En primer lugar, se escogieron únicamente aquellos casos (Figura 20) con focos metastásicos en la próstata, es decir, con estadiaje T. Para ello, cuando se estructuró la base de datos (Figura 12), se calificó con un 0 si no había foco metastásico y con 1 si lo había. De esta forma, se igualó a 1 la variable 'Localización T Próstata (No 0; Sí 1):

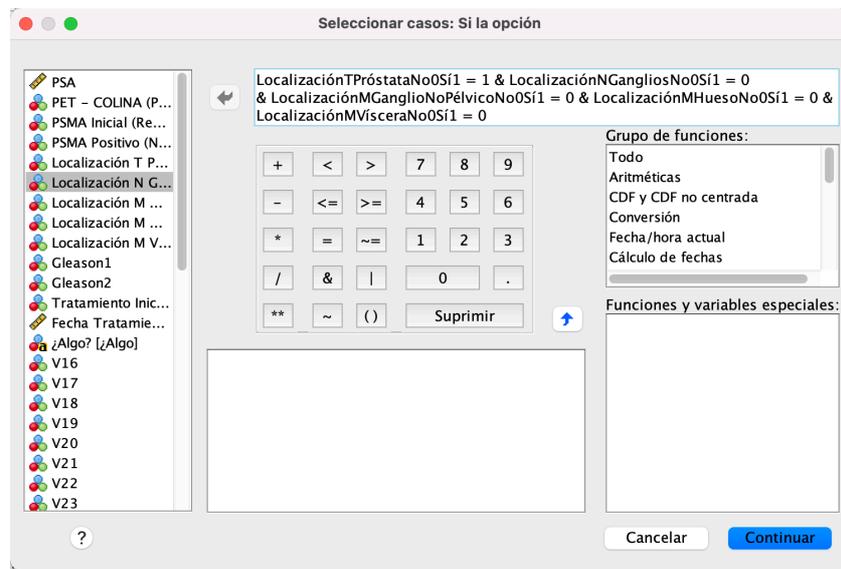


Figura 30. Selección estadiaje T.

Ahora, se procedió a analizar de una manera descriptiva ('Analizar', 'Estadísticos descriptivos', 'Descriptivos') en función de la variable PSA, aplicando en 'Opciones' la obtención de la media, la desviación estándar, el valor mínimo y el valor máximo.

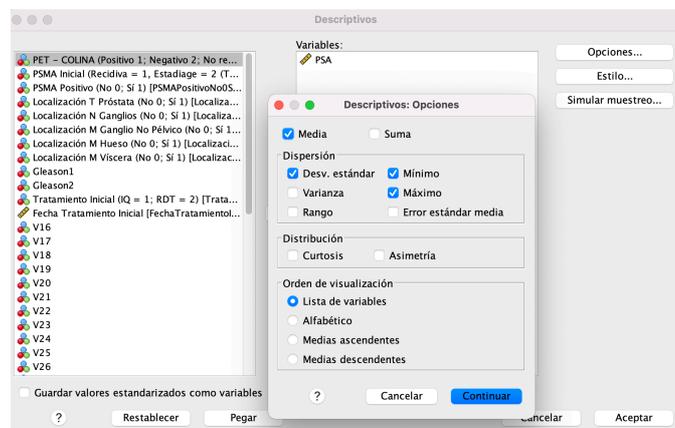


Figura 31. Obtención del valor medio de PSA.

A la salida, se obtuvo una tabla con todos los parámetros seleccionados:

Tabla 8. Valor PSA medio en la zona de la próstata. Estadiaje T.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
PSA	6	,61	2,60	1,3483	,72827
N válido (por lista)	6				

De estos valores, se centró el estudio principalmente en el valor mínimo de PSA, el valor máximo de PSA y la media de PSA.

De la misma manera, se seleccionaron aquellos casos con estadiaje N, es decir, con focos metastásicos en los ganglios linfáticos cercanos:

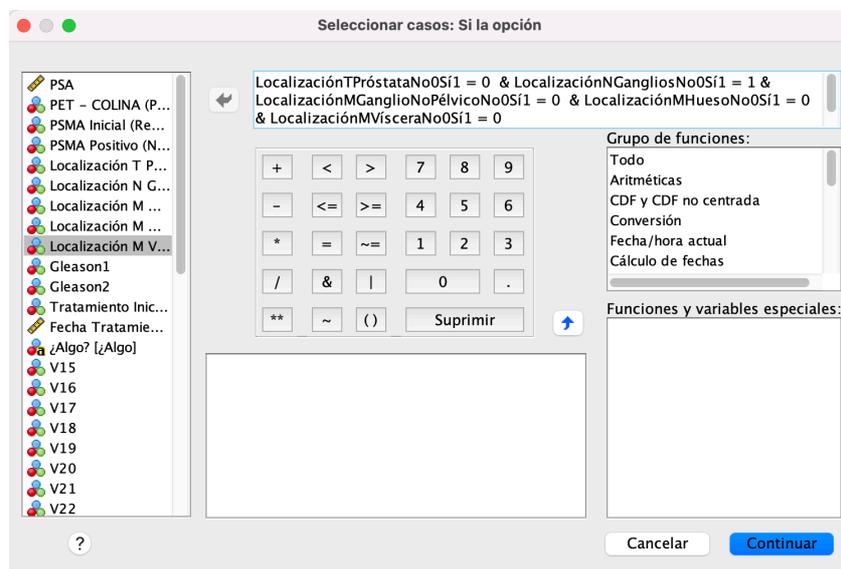


Figura 32. Selección estadiaje N.

A la salida, se obtuvo:

Tabla 9. Valor PSA medio en la zona de la próstata. Estadiaje N.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
PSA	12	,30	3,78	1,7033	1,08671
N válido (por lista)	12				

Ahora, se escogieron aquellos casos con focos metastásicos en los ganglios no pélvicos:

Estudio de imágenes combinadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET – TAC) mediante la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) para la detección del cáncer de próstata

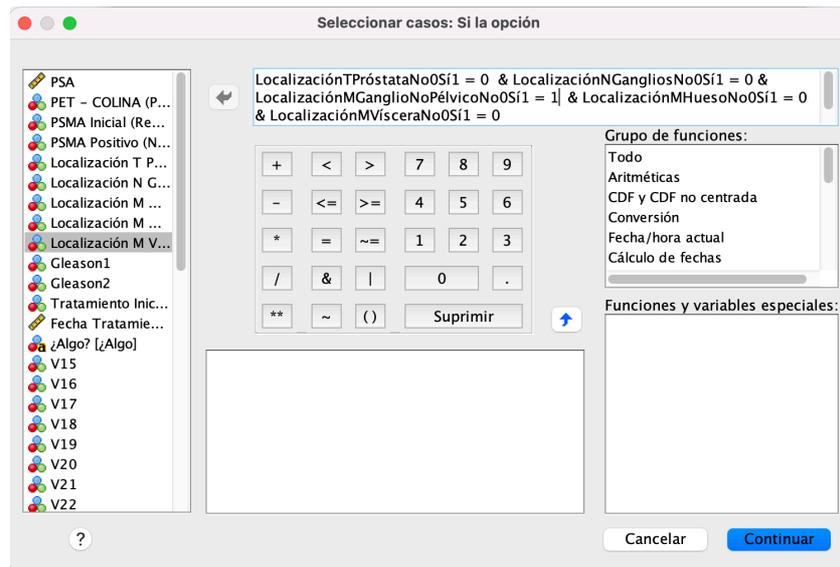


Figura 33. Selección estadije M1a.

Se obtuvo la siguiente tabla a la salida:

Tabla 10. Valor PSA medio en la zona de la próstata. Estadije M1a.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Dev. Desviación
PSA	2	,45	1,87	1,1600	1,00409
N válido (por lista)	2				

Después, se seleccionaron aquellos pacientes con estadije M1b, es decir, con foco metastásico en el hueso:

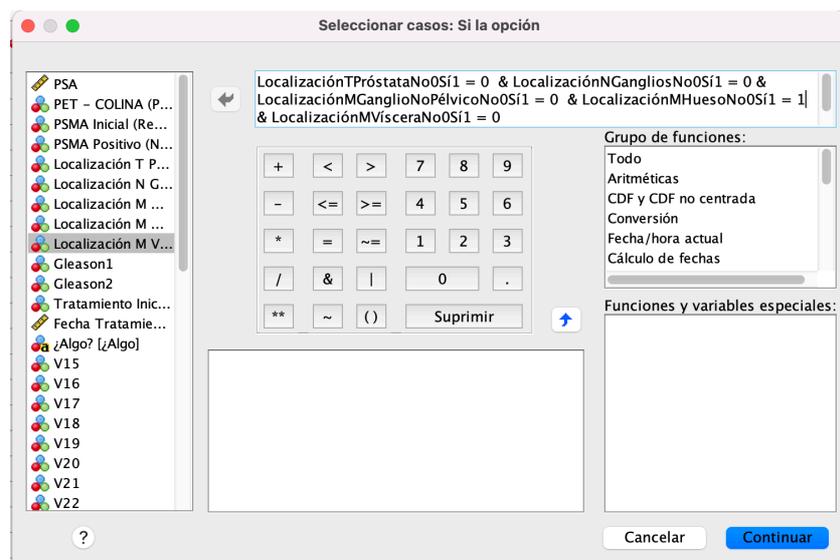


Figura 34. Selección estadije M1b.

Obteniendo a la salida lo siguiente:

Tabla 11. Valor PSA medio en la zona de la próstata. Estadíaje M1b.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
PSA	6	,27	1,64	,8650	,56635
N válido (por lista)	6				

Por último, se seleccionaron los casos con focos metastásicos en las vísceras:

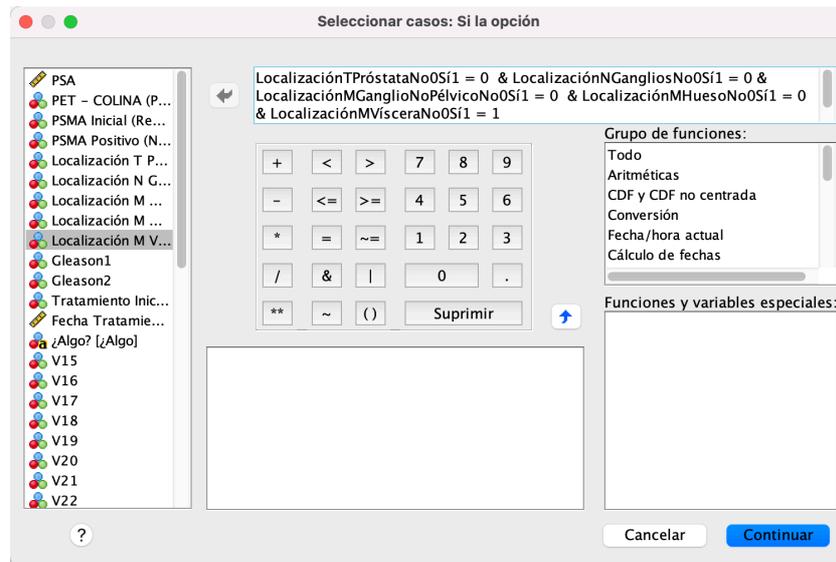


Figura 35. Selección estadíaje M1c.

Y la salida, se obtuvo lo siguiente:

Tabla 12. Valor PSA medio en la zona de la próstata. Estadíaje M1c.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
PSA	3	,96	3,66	1,9133	1,51477
N válido (por lista)	3				

7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En primer lugar, atendiendo a los resultados obtenidos en cuanto a la positividad del PSMA, se elaboró la siguiente tabla resumen:

Tabla 13. Positividad de la técnica con PSMA.

PET - TAC con PSMA				
Valor de corte del PSA (ng/mL)	Pacientes con prueba positiva	Pacientes con prueba negativa	Pacientes con datos perdidos de PSMA	Positividad de la prueba (%)
< 0,2	0	2	0	0
0,2 - 0,49	6	4	2	50
0,50 - 0,99	8	7	0	53
1 - 1,99	5	15	0	75
> 2	11	1	1	84,6

En ella, si comparamos los resultados de positividad de la técnica con la literatura existente [30], podemos observar cómo los porcentajes se asemejan a los establecidos en la literatura:

Tabla 14. Comparativa de resultados entre el estado del arte y nuestro estudio.

PET - TAC con PSMA			
Resultados Trabajo Final de Grado		Resultados estado del arte	
Valor de corte del PSA (ng/mL)	Positividad de la prueba (%)	Valor de corte del PSA (ng/mL)	Positividad de la prueba (%)
< 0,2	0	< 0,2	33
0,2 - 0,49	50	0,2 - 0,49	45
0,50 - 0,99	53	0,50 - 0,99	59
1 - 1,99	75	1 - 1,99	75
> 2	84,6	> 2	95

Con esto, a partir de la base de datos con la que hemos trabajado, se demuestra cómo se pueden detectar lesiones con un nivel de PSA muy pequeño, inferior a los 2 ng/mL, mejorando y abarcando más rango que con la técnica PET – TAC Colina. Además, podemos ver que, conforme aumenta el nivel de PSA, la positividad aumenta y se va aproximando al 100% de detección de lesiones.

En segundo lugar, en cuanto a la curva ROC (Figura 29), si comparamos los resultados con el estado del arte obtenemos la siguiente tabla:

Tabla 15. Comparativa del rendimiento entre el estudio del arte y nuestro estudio.

PET - TAC con PSMA			
Resultados Trabajo Final de Grado		Resultados estado del arte	
Número de pacientes en el estudio	Rendimiento de la técnica (%)	Número de pacientes en el estudio	Rendimiento de la técnica (%)
69	73,2	1309	70,7

El rendimiento de la técnica en este Trabajo Final de Grado ha sido superior, aunque el volumen de pacientes es muy inferior al del estado del arte. En el Hospital Universitario y Politécnico de la Fe sólo tenían registro de 120 pacientes a los que se le había aplicado la técnica y, de ellos, sólo se pudo trabajar con 69, como se ha comentado en la metodología. Esto se debe a que es una técnica que aún no está establecida en España debido a los grandes costes que supone su realización y a la falta de estudios que afirmen su consistencia en la detección de recidivas. Por ello, en este Trabajo Final de Grado, a partir del rendimiento obtenido, podemos decir que el valor se encuentra dentro del intervalo de una prueba diagnóstico buena, que puede discriminar los casos sanos de aquellos enfermos.

Por último, se elaboró también una tabla resumen de los niveles de PSA en función del estadiaje:

Tabla 16. Valor medio del PSA y positividad del PSMA por localización de la metástasis.

PET - TAC con PSMA				
Estadiaje	Pacientes	Nivel mínimo PSA (ng/mL)	Nivel máximo PSA (ng/mL)	Media PSA (ng/mL)
T (Próstata)	6	0,61	2,6	1,348
N (Ganglios linfáticos)	12	0,3	3,78	1,703
M1a (Ganglios no pélvicos)	2	0,45	1,87	1,16
M1b (Hueso)	6	0,27	1,64	0,865
M1 (Viscera)	3	0,96	3,66	1,913

Mediante este análisis realizado del nivel medio de PSA y la positividad del PSMA por localización de la metástasis, podemos obtener información sobre cómo tratar a los pacientes en función de su nivel de PSA y en función de la localización de los focos metastásicos tras recidiva. Con esto, se puede estimar y personalizar el tratamiento de los pacientes, con una medicina mucho más personalizada.

8. CONCLUSIONES

Tras la realización de este Trabajo Final de Grado, queda cumplido el objetivo principal propuesto. Se ha realizado una amplia investigación para estudiar la tomografía computarizada con la tomografía por emisión de positrones con el antígeno prostático específico de membrana.

La técnica PET – TAC con PSMA se trata de una prueba segura, ya establecida, en la que ningún paciente reportó ninguna incidencia ni ninguna complicación durante su realización. Si atendemos a la literatura, los porcentajes obtenidos de positividad se asemejan a los descritos por la misma y permiten concluir que se pueden detectar recidivas de cáncer de próstata con un nivel muy bajo de PSA. Ya no es necesario que el mínimo de PSA sea de 2 ng/mL, como ocurría con la PET – TAC Colina, ya que se han detectado lesiones con un nivel de PSA inferior a 0,3 ng/mL.

Además, la curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) nos indica que la prueba puede discernir entre los pacientes sanos y los pacientes enfermos. Sería conveniente seguir esta línea de investigación para poder tener un volumen de pacientes mayor y verificar el rendimiento de la misma.

Los resultados obtenidos permiten, incluso con niveles bajos de PSA, identificar el perfil de riesgo de los pacientes para desarrollar un manejo personalizado de la terapéutica, abriendo las opciones a una medicina más personalizada.

En cuanto a las líneas futuras de este Trabajo Final de Grado, se puede plantear el desarrollo de mejores radiofármacos para la técnica PET – TAC que permitan una mejor detección. Además, se están estudiando tratamientos más específicos como el ^{177}Lu – PSMA, un isótopo que va directamente a los receptores que se detectan con el PSMA para tratar de una forma específica el tumor.

Por último, si atendemos a los futuros avances en el tomógrafo, se está trabajando en varias vías de investigación. Destacaremos, solo algunas, aquellas que permitirán aumentar la sensibilidad, la resolución espacial y la capacidad de computación, así como equipos que presenten una eficiencia energética más alta.

9. REFERENCIAS

- [1] Historiadelamedicina.org. 2022. *Wilhelm Conrad Röntgen*. [Internet] Disponible en: <<https://www.historiadelamedicina.org/Roentgen.html>> [Consultado el 15 abril, 2022]
- [2] Foro Nuclear. 2022. *Historia de la primera radiografía - Foro Nuclear*. [Internet] Disponible en: <<https://www.foronuclear.org/actualidad/a-fondo/historia-de-la-primera-radiografia/>> [Consultado el 15 abril, 2022].
- [3] europapress.es. 2022. *Henri Becquerel descubrió la radiactividad hace 122 años*. [Internet] Disponible en: <<https://www.europapress.es/ciencia/laboratorio/noticia-henry-becquerel-descubrio-radiactividad-hace-122-anos-20180301122250.html>> [Consultado el 15 de abril, 2022].
- [4] Víctor Moreno, E., 2022. *Biografía de Marie Curie (Su vida, historia, bio resumida)*. [Internet] Buscabiografias.com. Disponible en: <<https://www.buscabiografias.com/biografia/verDetalle/1814/Marie%20Curie>> [Consultado el 15 de abril, 2022].
- [5] Es.wikipedia.org. 2022. *Marie Curie - Wikipedia, la enciclopedia libre*. [Internet] Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Marie_Curie> [Consultado el 15 de abril, 2022].
- [6] CONICYT. Ministerio de Educación, Chile, 2022. [Internet] Disponible en: <<https://www.conicyt.cl/mujeres-en-ciencia-y-tecnologia/mujeres-destacadas/premios-nobel/irene-joliot-curie/>> [Consultado el 15 abril 2022].
- [7] Peñafiel, A. (1993). *Historia de la Medicina Nuclear*. http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/medicinaBalear/archives/Medicina/_Balear_/1996v11n/1p019.dir/Medicina_Balear_1996v11n1p019.pdf.
- [8] Bibliotecadigital.ilce.edu.mx. 2022. *III. ¿SE PUEDE PRODUCIR LA RADIATIVIDAD?*. [Internet] Disponible en: <http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/42/htm/sec_7.html> [Consultado el 16 abril 2022].
- [9] I-cpan.es. 2022. [Internet] Disponible en: <<https://www.i-cpan.es/doc/Empirika/29-36-fisica-nuclear-medicina.pdf>> [Consultado el 16 abril 2022].
- [10] Sopena Novales, P., Plancha Mansanet, M. C., Martínez Carsi, C., Sopena Monforte, R. (2014). *Medicina Nuclear y radiofármacos*. Radiología. 56, 29-37.
- [11] Grupo Scanner Vizcaya. 2022. *¿Qué es un TAC? - Grupo Scanner Vizcaya*. [Internet] Disponible en: <<https://www.gruposcaner.biz/que-es-un-tac/>> [Consultado el 16 abril 2022].

- [12] Hernández Muñoz, S. Mitjavila Casanovas, M. (2006). *Introducción a la tomografía computarizada*. Revista Española de Medicina Nuclear, 25(3):206-16.
- [13] Ruiz Guijarro, J. A., (2007). *Tomografía por emisión de positrones (PET): evolución y futuro*. Radiobiología. Revista electrónica. 7, 148-156.
- [14] Grupo Scanner Vizcaya. 2022. *Preparación para una tomografía por emisión de positrones (PET)- Grupo Scanner Vizcaya*. [Internet] Disponible en: <<https://www.gruposcanner.biz/preparacion-para-una-pet-bilbao/>> [Consultado el 16 abril 2022].
- [15] Petsalud.es. 2022. *EQUIPOS: PET – CT – centro pet casa de salud*. [Internet] Disponible en: <<https://petsalud.es/equipos-pet-ct/>> [Consultado el 16 abril 2022].
- [16] Martí-Climent, J. M., García Velloso, M. J., Serra, P., Boán, J. F., Richter, J. A., (2005). *Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TAC*. Revista Española de Medicina Nuclear, 24(1):60-79.
- [17] SOCHRADI. 2022. *PET-CT / Medicina Nuclear – SOCHRADI*. [Internet] Disponible en: <<https://www.sochradi.cl/categoria/pet-ct-medicina-nuclear/>> [Consultado el 16 abril 2022].
- [18] Cun.es. 2022. *Diagnóstico por radiofármacos: qué son y para qué sirven*. Clínica Universidad de Navarra. [Internet] Disponible en: <<https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/diagnostico-radiofarmacos>> [Consultado el 16 abril 2022].
- [19] Instituto Nacional del Cáncer. 2022. *Los radiofármacos son la nueva terapia del cáncer*. [Internet] Disponible en: <<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/radiofarmacos-radioterapia-cancer>> [Consultado 21 abril 2022].
- [20] Ruiz, J.L., *Avances en la tomografía por emisión de positrones (PET) para el tratamiento de los cánceres oncológicos más frecuentes*. Volumen 38, lección 12.
- [21] Grupo Scanner Vizcaya. 2022. *¿Que es el PET Colina?- Grupo Scanner Vizcaya*. [Internet] Disponible en: <<https://www.gruposcanner.biz/pet-colina-bilbao/>> [Consultado 21 abril 2022].
- [22] Brunello, S., Salvatore, N., Carpanese, D., Gobbi, C., Melendez-Alafort, L., Bolzati, C. (2022). *A review on the Current State and Future Perspectives of [^{99m}Tc] Tc-Housed PSMA-I in Prostate Cancer*. Molecules, 2022,27,2617.
- [23] Seom.org. 2022. *Las cifras del cáncer de España 2022*. [Internet] Disponible en: <https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf> [Consultado el 3 mayo 2022].

- [24] Seom.org. 2022. [Internet] Disponible en: <https://www.seom.org/images/NdP_Avances_Cancer_de_Prostata_2021.pdf> [Consultado el 3 mayo 2022].
- [25] Tecnologia-facil.com. 2022. *Qué es Microsoft Office - Tecnología Fácil*. [Internet] Disponible en: <<https://tecnologia-facil.com/que-es/que-es-microsoft-office/>> [Consultado el 5 mayo 2022].
- [26] USCMARKETINGDIGITAL. 2022. *Todo lo que necesitas saber sobre SPSS antes de utilizarlo*. [Internet] Disponible en: <<https://www.uscmarketingdigital.com/todo-sobre-spss/>> [Consultado el 5 mayo 2022].
- [27] Fisterra.com. 2022. *Guía: Curvas ROC - Fisterra*. [Internet] Disponible en: <<https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/curvas-roc/>> [Consultado 5 mayo 2022].
- [28] Upload.wikimedia.org. 2022. [Internet] Disponible en: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b9/Curvas.png>> [Consultado 16 mayo 2022].
- [29] Chen, N., & Zhou, Q. (2016). *The evolving Gleason grading system*. *Chinese Journal of Cancer Research*, 28(1), 58-64.
- [30] Perera, M., Papa, N., Christidis, D., Wetherell, D., Hofman, M. S., Murphy, D. G., Bolton, D., Lawrentschuk, N. (2016). *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*. *European Urology*, 70(6), 926–937. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.021

Estudio de imágenes combinadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET – TAC) mediante la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) para la detección del cáncer de próstata

II. PRESUPUESTO

1. INTRODUCCIÓN

Este último apartado tiene por objetivo la cuantificación y el desglose de los diferentes costes asociados a la realización de este Trabajo Final de Grado.

2. CUADRO PRECIOS MANO DE OBRA

Este presupuesto se basa en el coste de cada uno de los integrantes que ha desarrollado este Trabajo Final de Grado. Se incluye la participación de Ignacio Bosch Roig, como tutor, José Luis Ruiz Cerdá y Pablo Sopena Novales, cotutores, y Alejandro Hernández Abad, autor del proyecto.

Número	Código	Descripción	Precio (€/h)	Horas	Total (€)
1	MO01	Doctor en Ingeniería en Telecomunicaciones	28,5	25	712,5
2	MO02	Médico especialista en Urología	33,6	45	1512
3	MO03	Médico especialista en Medicina Nuclear	33,6	45	1512
4	MO04	Estudiante Ingeniería Biomédica	4,3	370	1591
Total					5327,5

3. CUADRO PRECIOS MATERIALES

Para el cálculo de esta parte del presupuesto se tiene en cuenta la amortización del tiempo en la que se ha hecho uso del software y el hardware. Para la recogida de datos y escritura de este Trabajo Final de Grado, se ha usado el paquete Microsoft 365; y para el análisis estadístico se ha empleado IBM SPSS Statistics. No se incluye el desglose de los equipos de imagen médica (PET – TAC) ni el del radiofármaco (PSMA) porque es un trabajo retrospectivo y no se ha pedido financiación para la investigación y redacción de esta memoria. Estos equipos entran dentro de un paquete de múltiples dispositivos y softwares adquiridos por el Hospital Universitario y Politécnico la Fe al que no hemos podido tener acceso.

Número	Código	Descripción	Precio (€)	Unidades	Tiempo de uso (meses)	Total (€)
1	MM01	IBM SPSS Statistics Grad Pack 28.0	4,83	1	9	43,47
2	MM02	Ordenador Work Intel	60,55	2	9	1.089,92
3	MM03	Ordenador personal MacBook Pro	161	1	9	1.449,00
4	MM04	Microsoft 365 Empresa Estándar	10,5	2	9	189,00
Total						2.771,39

4. CUADRO PRECIOS DESCOMPUESTOS

Número	Unidad	Descripción	Precio (€/hora)	Cantidad	Total
1. Descripción y desarrollo del Trabajo de Fin de Grado					
1.1.	h	Reunión inicial tutor	28,50	1	28,50
1.2.	h	Reunión inicial cotutores	33,60	1	33,60
1.3.	h	Reuniones de seguimiento	15,00	20	300,00
2. Obtención de los datos					
2.1.	h	Estudio y comprensión de las variables	16,50	90	1.485,00
2.2.	h	Revisión de la literatura existente	42,15	15	632,25
2.3.	h	Estructuración de los datos	18,00	25	450,00
3. Análisis estadístico					
3.1.	h	Estudio del software	10,20	10	102,00
3.2.	h	Realización de las pruebas estadísticas	5,65	20	113,00
3.3.	h	Evaluación de los resultados	5,65	20	113,00
4. Validación					
4.1.	h	Estudio de los puntos de interés	50,00	15	750,00
4.2.	h	Comparativa con las referencias	20,25	15	303,75
4.3.	h	Comprobación de la técnica	75,40	10	754,00
5. Redacción del TFG					
5.1.	h	Redacción de la memoria	5,65	80	452,00
5.2.	h	Corrección por parte del tutor y cotutores	24,75	23	569,25
5.3.	h	Estudio para la defensa del Trabajo Final de Grado	5,65	25	141,25

5. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

Número	Unidad	Descripción	En cifra (€)	En letra (euros)
1. Descripción y desarrollo del Trabajo de Fin de Grado				
1.1.	h	Reunión inicial tutor	28,50	Veintiocho euros con cincuenta céntimos
1.2.	h	Reunión inicial cotutores	33,60	Treinta y seis euros con sesenta céntimos
1.3.	h	Reuniones de seguimiento	15,00	Quince euros
2. Obtención de los datos				
2.1.	h	Estudio y comprensión de las variables	16,50	Dieciséis euros con cincuenta céntimos
2.2.	h	Revisión de la literatura existente	42,15	Cuarenta y dos euros con quince céntimos
2.3.	h	Estructuración de los datos	18,00	Dieciocho euros
3. Análisis estadístico				
3.1.	h	Estudio del software	10,20	Diez euros con veinte céntimos
3.2.	h	Realización de las pruebas estadísticas	5,65	Cinc euros con sesenta y cinco céntimos
3.3.	h	Evaluación de los resultados	5,65	Cinc euros con sesenta y cinco céntimos
4. Validación				
4.1.	h	Estudio de los puntos de interés	50,00	Cincuenta euros
4.2.	h	Comparativa con las referencias	20,25	Veinte euros con veinticinco céntimos
4.3.	h	Comprobación de la técnica	75,40	Setenta y cinco euros con cuarenta céntimos
5. Redacción del TFG				
5.1.	h	Redacción de la memoria	5,65	Cinc euros con sesenta y cinco céntimos
5.2.	h	Corrección por parte del tutor y cotutores	24,75	Veinticuatro euros con setenta y cinco céntimos
5.3.	h	Estudio para la defensa del Trabajo Final de Grado	5,65	Cinc euros con sesenta y cinco céntimos

6. CUADRO PRESUPUESTOS PARCIALES

Número	Unidad	Descripción	Precio (€)	Cantidad	Total
Presupuesto Parcial 1: Descripción y desarrollo del Trabajo de Fin de Grado					
1.1.	h	Reunión inicial tutor	28,50	1	28,50
1.2.	h	Reunión inicial cotutores	33,60	1	33,60
1.3.	h	Reuniones de seguimiento	15,00	20	300,00
Total Presupuesto parcial 1					362,10
Presupuesto Parcial 2: Obtención de los datos					
2.1.	h	Estudio y comprensión de las variables	16,50	90	1.485,00
2.2.	h	Revisión de la literatura existente	42,15	15	632,25
2.3.	h	Estructuración de los datos	18,00	25	450,00
Total Presupuesto parcial 2					2.567,25
Presupuesto Parcial 3: Análisis estadístico					
3.1.	h	Estudio del software	10,20	10	102,00
3.2.	h	Realización de las pruebas estadísticas	5,65	20	113,00
3.3.	h	Evaluación de los resultados	5,65	20	113,00
Total Presupuesto parcial 3					328,00
Presupuesto Parcial 4: Validación					
4.1.	h	Estudio de los puntos de interés	50,00	15	750,00
4.2.	h	Comparativa con las referencias	20,25	15	303,75
4.3.	h	Comprobación de la técnica	75,40	10	754,00
Total Presupuesto parcial 4					1.807,75
Presupuesto Parcial 5: Redacción del TFG					
5.1.	h	Redacción de la memoria	5,65	80	452,00
5.2.	h	Corrección por parte del tutor y cotutores	24,75	23	569,25
5.3.	h	Estudio para la defensa del Trabajo Final de Grado	5,65	25	141,25
Total Presupuesto parcial 5					1.162,50

7. CUADRO PRESUPUESTO TOTAL

Concepto	Importe (€)
1. Descripción y desarrollo del Trabajo de Fin de Grado	362,10
2. Obtención de los datos	2.567,25
3. Análisis estadístico	328,00
4. Validación	1.807,75
5. Redacción y defensa del Trabajo de Fin de Grado	1.162,50
Presupuesto de ejecución material	5.065,10
Gastos generales (13%)	661,93
Beneficio de industria (6%)	305,51
Suma	6.032,54
IVA (21%)	1.272,43
Presupuesto de ejecución por contrata	7.304,97

El presupuesto de ejecución por contrata de este proyecto asciende a la cantidad de siete mil trescientos cuatro euros con noventa y siete céntimos.

III. ANEXOS

Anexo I. Positividad del PSMA.

```
FREQUENCIES VARIABLES=PSMAPositivoNo0Sí1  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(PSAco5 = 2).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'PSAco5 = 2 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(PSAco5 = 2).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'PSAco5 = 2 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=PSMAPositivoNo0Sí1  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(PSAco5 = 3).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'PSAco5 = 3 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=PSMAPositivoNo0Sí1  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(PSAco5 = 4).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'PSAco5 = 4 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=PSMAPositivoNo0Sí1  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(PSAco5 = 5).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'PSAco5 = 5 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=PSMAPositivoNo0Sí1  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Anexo II. Curva ROC.

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
EXECUTE.  
ROC PSA BY PSMAPositivoNo0Si1 (1)  
/PLOT=CURVE(REFERENCE)  
/CRITERIA=CUTOFF(INCLUDE) TESTPOS(LARGE) DISTRIBUTION(FREE) CI(95)  
/MISSING=EXCLUDE.
```

Anexo III. Valor de PSA en función del estadiaje.

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 1 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 0 &
  LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMVisceraNo0S1
  = 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 1 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 0 & '+
  'LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 0 & '+
  'LocalizaciónMVisceraNo0S1 = 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=PSA
  /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 0 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 1 &
  LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMVisceraNo0S1
  = 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 0 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 1 & '+
  'LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 0 & '+
  'LocalizaciónMVisceraNo0S1 = 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=PSA
  /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 0 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 0 &
  LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 1 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMVisceraNo0S1
  = 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 0 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 0 & '+
  'LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 1 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 0 & '+
  'LocalizaciónMVisceraNo0S1 = 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=PSA
  /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 0 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 0 &
  LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 1 & LocalizaciónMVisceraNo0S1
  = 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 0 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 0 & '+
  'LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 1 & '+
  'LocalizaciónMVisceraNo0S1 = 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=PSA
  /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 0 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 0 &
  LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMVisceraNo0S1
  = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'LocalizaciónTPróstataNo0S1 = 0 & LocalizaciónNGangliosNo0S1 = 0 & '+
  'LocalizaciónMGanglioNoPélvicoNo0S1 = 0 & LocalizaciónMHuesoNo0S1 = 0 & '+
  'LocalizaciónMVisceraNo0S1 = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=PSA
  /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
```